

審議結果報告書

平成 20 年 6 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アービタックス注射液 100mg
[一 般 名] セツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] メルク株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 1 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 5 月 23 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じるため、全例調査を行うことを承認条件とした。

審査報告書

平成 20 年 5 月 7 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

[販 売 名] アービタックス注射液100mg

[一 般 名] セツキシマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] メルク株式会社

[申請年月日] 平成19年1月31日

[剤型・含量] 注射剤・1バイアル中セツキシマブ（遺伝子組換え）100mgを含有する

[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[アミノ酸配列]

アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖タンパク質

軽鎖

1 Asp-Ile-Leu-Leu-Thr-Gln-Ser-Pro-Val-Ile-Leu-Ser-Val-Ser-Pro-Gly-Glu-Arg-Val-Ser-
21 Phe-Ser-Cys-Arg-Ala-Ser-Gln-Ser-Ile-Gly-Thr-Asn-Ile-His-Trp-Tyr-Gln-Gln-Arg-Thr-
41 Asn-Gly-Ser-Pro-Arg-Leu-Leu-Ile-Lys-Tyr-Ala-Ser-Glu-Ser-Ile-Ser-Gly-Ile-Pro-Ser-
61 Arg-Phe-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Thr-Asp-Phe-Thr-Leu-Ser-Ile-Asn-Ser-Val-Glu-Ser-
81 Glu-Asp-Ile-Ala-Asp-Tyr-Tyr-Cys-Gln-Gln-Asn-Asn-Asn-Trp-Pro-Thr-Thr-Phe-Gly-Ala-
101 Gly-Thr-Lys-Leu-Glu-Leu-Lys-Arg-Thr-Val-Ala-Ala-Pro-Ser-Val-Phe-Ile-Phe-Pro-Pro-
121 Ser-Asp-Glu-Gln-Leu-Lys-Ser-Gly-Thr-Ala-Ser-Val-Val-Cys-Leu-Leu-Asn-Asn-Phe-Tyr-
141 Pro-Arg-Glu-Ala-Lys-Val-Gln-Trp-Lys-Val-Asp-Asn-Ala-Leu-Gln-Ser-Gly-Asn-Ser-Gln-
161 Glu-Ser-Val-Thr-Glu-Gln-Asp-Ser-Lys-Asp-Ser-Thr-Tyr-Ser-Leu-Ser-Ser-Thr-Leu-Thr-
181 Leu-Ser-Lys-Ala-Asp-Tyr-Glu-Lys-His-Lys-Val-Tyr-Ala-Cys-Glu-Val-Thr-His-Gln-Gly-
201 Leu-Ser-Ser-Pro-Val-Thr-Lys-Ser-Phe-Asn-Arg-Gly-Glu-Cys

重鎖

1 Gln-Val-Gln-Leu-Lys-Gln-Ser-Gly-Pro-Gly-Leu-Val-Gln-Pro-Ser-Gln-Ser-Leu-Ser-Ile-
21 Thr-Cys-Thr-Val-Ser-Gly-Phe-Ser-Leu-Thr-Asn-Tyr-Gly-Val-His-Trp-Val-Arg-Gln-Ser-
41 Pro-Gly-Lys-Gly-Leu-Glu-Trp-Leu-Gly-Val-Ile-Trp-Ser-Gly-Gly-Asn-Thr-Asp-Tyr-Asn-
61 Thr-Pro-Phe-Thr-Ser-Arg-Leu-Ser-Ile-Asn-Lys-Asp-Asn-Ser-Lys-Ser-Gln-Val-Phe-Phe-
81 Lys-Met-Asn-Ser-Leu-Gln-Ser-Asn-Asp-Thr-Ala-Ile-Tyr-Tyr-Cys-Ala-Arg-Ala-Leu-Thr-
101 Tyr-Tyr-Asp-Tyr-Glu-Phe-Ala-Tyr-Trp-Gly-Gln-Gly-Thr-Leu-Val-Thr-Val-Ser-Ala-Ala-
121 Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Pro-Leu-Ala-Pro-Ser-Ser-Lys-Ser-Thr-Ser-Gly-Gly-
141 Thr-Ala-Ala-Leu-Gly-Cys-Leu-Val-Lys-Asp-Tyr-Phe-Pro-Glu-Pro-Val-Thr-Val-Ser-Trp-
161 Asn-Ser-Gly-Ala-Leu-Thr-Ser-Gly-Val-His-Thr-Phe-Pro-Ala-Val-Leu-Gln-Ser-Ser-Gly-

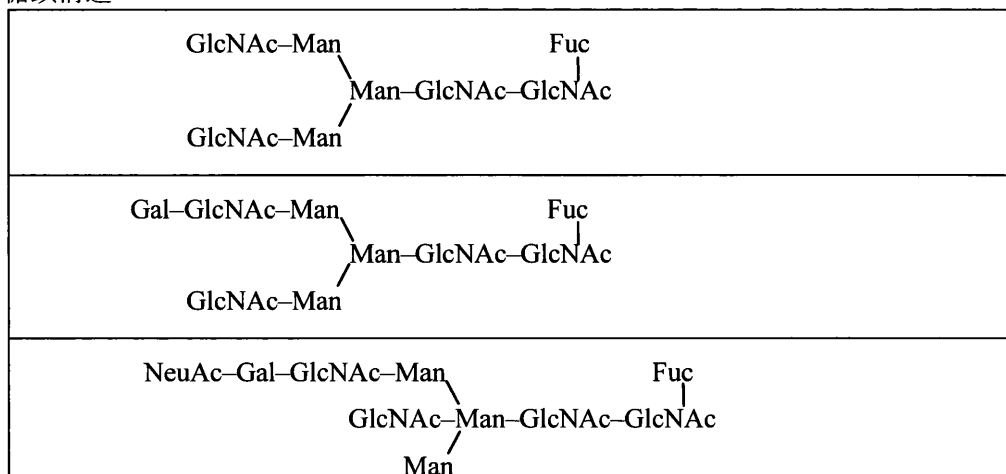
181 Leu-Tyr-Ser-Leu-Ser-Ser-Val-Val-Thr-Val-Pro-Ser-Ser-Ser-Leu-Gly-Thr-Gln-Thr-Tyr-
 201 Ile-Cys-Asn-Val-Asn-His-Lys-Pro-Ser-Asn-Thr-Lys-Val-Asp-Lys-Arg-Val-Glu-Pro-Lys-
 221 Ser-Cys-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Cys-Pro-Pro-Cys-Pro-Ala-Pro-Glu-Leu-Leu-Gly-Gly-Pro-
 241 Ser-Val-Phe-Leu-Phe-Pro-Pro-Lys-Pro-Lys-Asp-Thr-Leu-Met-Ile-Ser-Arg-Thr-Pro-Glu-
 261 Val-Thr-Cys-Val-Val-Val-Asp-Val-Ser-His-Glu-Asp-Pro-Glu-Val-Lys-Phe-Asn-Trp-Tyr-
 281 Val-Asp-Gly-Val-Glu-Val-His-Asn-Ala-Lys-Thr-Lys-Pro-Arg-Glu-Glu-Gln-Tyr-Asn-Ser-
 301 Thr-Tyr-Arg-Val-Val-Ser-Val-Leu-Thr-Val-Leu-His-Gln-Asp-Trp-Leu-Asn-Gly-Lys-Glu-
 321 Tyr-Lys-Cys-Lys-Val-Ser-Asn-Lys-Ala-Leu-Pro-Ala-Pro-Ile-Glu-Lys-Thr-Ile-Ser-Lys-
 341 Ala-Lys-Gly-Gln-Pro-Arg-Glu-Pro-Glu-Val-Tyr-Thr-Leu-Pro-Pro-Ser-Arg-Glu-Glu-Met-
 361 Thr-Lys-Asn-Gln-Val-Ser-Leu-Thr-Cys-Leu-Val-Lys-Gly-Phe-Tyr-Pro-Ser-Asp-Ile-Ala-
 381 Val-Glu-Trp-Glu-Ser-Asn-Gly-Gln-Pro-Glu-Asn-Asn-Tyr-Lys-Thr-Thr-Pro-Pro-Val-Leu-
 401 Asp-Ser-Asp-Gly-Ser-Phe-Phe-Leu-Tyr-Ser-Lys-Leu-Thr-Val-Asp-Lys-Ser-Arg-Trp-Gln-
 421 Gln-Gly-Asn-Val-Phe-Ser-Cys-Ser-Val-Met-His-Glu-Ala-Leu-His-Asn-His-Tyr-Thr-Gln-
 441 Lys-Ser-Leu-Ser-Leu-Ser-Pro-Gly-Lys

軽鎖：1-107, マウス由来可変部、108-214, ヒト由来定常部

重鎖：1-119, マウス由来可変部、120-449, ヒト由来定常部

*¹ ピログルタミン酸、*²、*³ 重鎖間ジスルフィド結合、*⁴ 糖鎖結合部位

糖鎖構造



分子式：軽鎖 C₁₀₂₅H₁₅₉₅N₂₈₁O₃₃₈S₅、重鎖 C₂₂₀₈H₃₄₀₀N₅₈₂O₆₇₄S₁₅

分子量：約151,800

化学名：マウス抗ヒト上皮細胞増殖因子受容体モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG1定常部からなるヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体をコードするcDNAの導入によりマウスハイブリドーマSP2/0-Ag14細胞株で産生される214個のアミノ酸残基 (C₁₀₂₅H₁₅₉₅N₂₈₁O₃₃₈S₅; 分子量：23,422.64) からなる軽鎖2分子と449個のアミノ酸残基 (C₂₂₀₈H₃₄₀₀N₅₈₂O₆₇₄S₁₅; 分子量：49,363.09) からなる重鎖2分子からなる糖タンパク質 (分子量：約151,800)。

[特記事項] 優先審査 (平成19年5月21日薬食審査発第 号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成20年5月7日作成

[販 売 名] アービタックス注射液 100mg
[一 般 名] セツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] メルク株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 1 月 31 日

審査結果

提出された資料から、「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[用法・用量]

通常、成人には週 1 回、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は $400\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 2 時間かけて、2 回目以降は $250\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 時間かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 20 年 4 月 3 日作成

I. 品目の概要

[販 売 名] アービタックス注射液 100mg
[一 般 名] セツキシマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] メルク株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 1 月 31 日
[剤型・含量] 注射剤・1 バイアル中セツキシマブ (遺伝子組換え) 100mg を含有する
[申請時の効能・効果]
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
[申請時の用法・用量]
通常、成人には週1回、セツキシマブ (遺伝子組換え) として、初回は 400mg/m² (体表面積) を2時間かけて、2回目以降は250mg/m² (体表面積) を1時間かけて点滴静注する。

[特 記 事 項] 優先審査 (平成 19 年 5 月 21 日薬食審査発第 [] 号)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 本薬の概要

上皮増殖因子受容体ファミリーに属するヒト上皮増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR (ErbB1 又は HER-1)) は、上皮増殖因子 (epidermal growth factor: EGF) やトランスフォーミング増殖因子- α 等のリガンドが結合すると、EGFR 同士又は ErbB2 (HER-2) と二量体を形成し、その下流の細胞内シグナル伝達系を活性化することにより、細胞周期亢進、アポトーシス抑制、浸潤、転移、血管新生等の腫瘍増殖に関与する受容体と考えられている。

セツキシマブ (遺伝子組換え) (以下、本薬という。) は、米国 California 大学 San Diego 校で開発されたマウス抗ヒト EGFR モノクローナル抗体 M225 をヒト/キメラ化した、免疫グロブリン G₁ クラスのキメラ型モノクローナル抗体である。本薬は、EGFR に結合し、リガンドの EGFR への結合を阻害することにより、EGFR を介したシグナル伝達を阻害し、その結果、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

なお、EGFR 以外のヒト上皮増殖因子受容体ファミリーを標的とする抗体医薬品として、トラスツズマブ (遺伝子組換え) が既に臨床応用されており、また EGFR チロシンキナーゼを阻害することにより EGFR を介したシグナル伝達を阻害する低分子医薬品としてゲフィチニブ及びエルロチニブが承認されている。

1.2 開発の経緯等

本薬の臨床開発は、19[] 年より米国 ImClone Systems Inc による固形癌患者を対象とした米国第 I 相試験から開始された。その後、化学療法の治療歴を有する結腸・直腸癌を対象として、19[]～20[] 年にかけて同社及びドイツ Merck KGaA により海外第 II 相試験が計 3 試験実施された。20[] 年から、Bristol-Myers Squibb Company により化学療法の治療歴を有する結腸・直腸癌を対象とした 3 つの海外第 III 相比較試験 (1 試験は症例登録が困難となったため中止された。)、ドイツ Merck KGaA により化学療法の治療歴のない結腸・直腸癌を対

象とした1つの海外第Ⅲ相比較試験が各々行われた。

米国では、上記の3つの海外第Ⅱ相試験成績を重要な臨床成績とする臨床データパッケージで2011年1月に承認申請が行われ、「ERBITUX, used in combination with irinotecan, is indicated for the treatment of EGFR expressing, metastatic colorectal carcinoma in patients who are refractory to irinotecan-based chemotherapy. ERBITUX administered as a single agent is indicated for the treatment of EGFR expressing, metastatic colorectal carcinoma in patients who are intolerant to irinotecan-based chemotherapy.」を効能・効果として2004年2月に承認された。EU（中央審査方式）でも2011年1月に承認申請が行われ、「Erbix in combination with irinotecan is indicated for the treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer after failure of irinotecan-including cytotoxic therapy.」の適応で2004年6月に承認された。なお、2008年3月1日時点で、本薬は71カ国で結腸・直腸癌に関する適応で承認されている。

国内では、海外第Ⅲ相試験が実施中の2011年11月よりメルク株式会社がEGFR陽性の固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験を開始した。本薬は厚生労働大臣が設置する第5回未承認薬使用問題検討会議（平成17年7月22日開催）において検討が行われ、併用療法による第Ⅱ相試験が早期に開始されるべきであるとの検討結果が報告されている（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/dl/s0722-6c2.pdf>）。申請者とブリストル・マイヤーズ株式会社は、結腸・直腸癌患者を対象に本薬と塩酸イリノテカン（以下、イリノテカン又はCPT-11と略す。）の併用第Ⅱ相試験を2011年11月より共同実施し、今回、これらの国内及び海外で実施された第Ⅱ相試験の成績を基に承認申請が行われ、承認申請時に実施中であった2つの海外第Ⅲ相試験成績が2011年11月に追加提出された。

なお、本薬の化学療法の治療歴のない結腸・直腸癌に対する適応については、国内の承認申請臨床データパッケージに含まれない海外第Ⅲ相試験成績（EMR62202-013試験：2011年11月10日データカットオフ）を用いて欧州では2011年11月にドイツMerck KGaAにより承認申請が行われている。また、EMR62202-013試験で副次評価項目として設定された全生存期間（Overall Survival: OS）の成績は2011年第4半期に得られる予定であり、米国ではOSの成績が得られた後にImClone Systems Incにより、同様の適応が承認申請される予定であると申請者は説明している。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、ヒト EGFR を標的とするマウス/ヒトキメラ型モノクローナル抗体である。本薬は、マウス抗ヒト EGFR モノクローナル抗体（M225）の可変領域及びヒト IgG₁ の定常領域をコードする cDNA を Sp2/0-Ag14 細胞株に導入して産生され、449 個のアミノ酸残基（C₂₂₀₈H₃₄₀₀N₅₈₂O₆₇₄S₁₅：分子量：49,363.09）からなる重鎖 2 分子と 214 個のアミノ酸残基（C₁₀₂₅H₁₅₉₅N₂₈₁O₃₃₈S₅：分子量：23,422.64）からなる軽鎖 2 分子から構成される分子量約 151,800 の糖タンパク質である。4 本のポリペプチド鎖は非共有結合及びジスルフィド結合により分子間結合している。重鎖には 2 カ所（Asn-88 及び Asn-299）、軽鎖には 1 カ所（Asn-41）の N 結合型糖鎖付加のコンセンサス配列が存在するが、重鎖の 2 カ所のみ N 結合型糖鎖が付加している。また、重鎖の N 末端アミノ酸残基はピログルタミン酸へと環化している。

1) 原薬の製造方法

(1) 遺伝子発現構成体の構築及びセルバンクの調製

ヒト由来類上皮癌細胞株 A431 の膜画分より分離精製した EGFR をマウスに免疫し、脾細胞を単離した。この脾細胞を骨髓腫細胞株 NS-1-503 と融合させてハイブリドーマを作製し、ヒト上皮細胞増殖因子（EGF）を用いた結合阻害試験結果より、クローンの中から EGFR に結合するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ 225 を選択した。

続いて、遺伝子発現構成体 B[#] を大腸菌に導入後、大腸菌の細胞壁をリゾチームで除去し、細胞壁除去後のプロトプラストを骨髓腫 Sp2/0-Ag14 細胞株と融合した。培地にメトトレキサート (MTX) を添加し、形質導入された細胞のみを増殖させ、得られたクローンの中から抗体産生量を評価した結果、細胞株 C[#] を選択した。

(2) セルバンクの性質及び管理

MCB では、純度試験として、無菌試験、マイコプラズマ試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、マウス抗体産生試験、*in vivo* 外来性ウイルス試験、ウシ外来性ウイルス試験、S⁺/L⁻フォーカス試験、XC プラーク試験、逆転写酵素活性検査及び電子顕微鏡検査が実施され、電子顕微鏡検査でレトロウイルス様粒子が認められたことを除き、いずれの試験項目においても検出可能な感染性物質に汚染されていなかった。

MCB の安定性の確認は、■年に1度、解凍直後の細胞生存率に基づき行われる。WCB の安定性の確認は、米国 ImClone Systems Incorporated (IC 社) では、年に1度の■、■、又は■のいずれかにより評価が行われる。また、ドイツ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (BI 社) では、保存期間が■年間以上の場合に、解凍後の細胞生存率、培養中の細胞生存率及び生存細胞濃度により評価が行われる。なお、MCB 及び WCB は、不測の事態を想定して、複数の施設において凍結保存フリーザー (■℃) にて保存されている。

原薬は BI 社及び IC 社の両施設において製造される。BI 社では細胞培養から原薬まで一貫製造が行われ、IC 社では細胞培養から濃縮バルクの製造である [REDACTED] [REDACTED] までが行われ、以降の工程は BI 社に引き継がれる。製造方法は以下のとおりである。

細胞培養工程

BI 社での工程内容。[]内は IC 社での操作・管理値を示す。
なお、*は社内工程管理項目を示す。

接種増殖工程

■■■■■
■■■■■
■■■■■

工程内管理試験

- *
- *

WCB の解凍及び接種

■■■■ 又は ■■■■ フラスコにおける培養

継代培養 1 及び 2 (■■■■ 又は ■■■■ フラスコ)

継代培養 3 (■■■■ フラスコ)

継代培養 4 及び 5 (■■■■ フラスコ、■■■■ mL、■■■■ L、■■■■ L、■■■■ L、■■■■ L スピナーフラスコ)

L 培養工程

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

工程内管理試験

- *
- *
- *

■■■■ L 及び ■■■■ L 培養工程 [■■■■ L 培養工程]

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

工程内管理試験

- *
- *
- *

生産培養工程

培養装置：12,000L 培養装置 [10,000L 培養装置]

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

工程内管理試験

- *
- *
- *
- *
- [■■■■■]

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

ハーベスト工程

ハーベスト日：■■■ ± ■■■ 日

固体除去及び深層ろ過

■■■■■ろ過装置 (孔径■■■■ μm)

限外ろ過／透析ろ過工程 (I)

■■■■■ろ過装置 (■■■■ kD 限外ろ過膜)

工程内管理試験

-
-
-

精製工程

細胞培養工程、ハーベスト工程及び精製工程に関するプロセスバリデーションが、実生産スケール及び小規模スケールで実施されている。

細胞培養工程及びハーベスト工程について、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]の検討が行われ、いずれの項目も設定された許容基準を満たすことが確認された。精製工程について、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]が検討された。小規模スケールの[REDACTED]に関する検討の結果、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]とされた。また、実生産スケールで各工程で[REDACTED]、不純物（ウシ血清アルブミン、プロテイン A、培地成分 E[#]、インスリン、MTX、エンドトキシン、宿主細胞 DNA、宿主細胞タンパク質）の測定が行われ、各工程の[REDACTED]及び不純物の除去に関して再現性が確認された。

以上のバリデーション結果から、原薬の製造工程において、恒常的に一貫した品質の製造が可能であると判断された。

(4) 外来性感染性物質の安全性評価

本薬の製造工程における動物由来原材料として、ウシ血清アルブミン（BSA）、ウシ胎児血清（FBS）及びリポタンパク質 D[#] が使用されている。

BSA は、細胞培養における基本培地の成分であり、ニュージーランド産ウシの血液に由来する。BSA の供給元においてマイコプラズマ試験、エンドトキシン試験及び外来性ウイルス試験が行われた後、基本培地成分の製造元で微生物学的試験及びエンドトキシン試験が実施される。

FBS は、セルバンクの凍結保存培地の成分であり、ニュージーランド又はオーストラリア産ウシの血液に由来する。FBS の供給元においてγ線滅菌された後、マイコプラズマ試験、エンドトキシン試験及び無菌試験が実施される。

D[#] は、米国産ウシの血液に由来するものであり、細胞培養における培地成分として使用される。最終製品は滅菌ろ過され、80℃で 1 時間、65℃で 3 時間、次いで 60℃で 1 時間加熱処理されている。

MCB、WCB 及び CAL に対して、感染性レトロウイルス、外来性ウイルス、マイコプラズマ等が含まれないことが確認されている。生産培養の終了時にも、マイコプラズマ試験、無菌試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験が工程内管理試験として行われる。

また、精製工程における[REDACTED] pH 処理工程、陰イオンクロマトグラフィー工程及びウイルス除ろ過工程について、4 つのモデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が行われ、いずれのモデルウイルスについても精製工程において十分な除去が見込まれることが示されている（下表参照）。

ウイルスクリアランス試験結果

工程	X-MuLV ¹⁾	BVDV ²⁾	PRV ³⁾	MVM ⁴⁾
[REDACTED] pH 処理	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] 陰イオンクロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] ウイルス除去膜によるろ過	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
総ウイルスクリアランス指数	≥ 18.53	≥ 9.23	≥ 18.28	8.35

¹⁾ xenotropic murine leukemia virus、²⁾ bovine viral diarrhea virus、³⁾ porcine pseudorabies virus、⁴⁾ minute virus of mice、[REDACTED]

(5) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

製造工程の開発において、パイロットスケール（PS）から中間スケール（IS）、実生産スケール（CS）へのスケールアップがなされ、その過程で、培地成分、培地添加スケジュール

ル、精製カラム面積、ろ過フィルター面積等の変更による生産能及び精製度の至適化が行われた。

初期の臨床試験においては、リン酸緩衝生理食塩溶液処方（PBS 処方）により製造された製剤が使用されたが、肉眼で微粒子（タンパク質の凝集及び沈殿）が認められたことから、新処方（GCTS 処方）の開発が行われた（CS-US-GCTS 工程、CS-EU-GCTS 工程）。さらに、生産培養の培地成分に[]を添加する改良が行われ（CS-US-HT 工程）、最終的に改良処方と改良培養工程を組み合わせた製造工程（CS-US-5mg 工程、CS-EU-5mg 工程）となった。

それぞれの製造工程の開発ステップにおいて、製剤の同等性/同質性の評価が行われている。CS-US、CS-EU、CS-US-5mg 及び CS-EU-5mg 工程で製造された製剤の同等性/同質性評価は、規格試験に加え、特性解析試験（ペプチドマッピング、質量分析、疎水性相互作用クロマトグラフィー）及び工程中間体での不純物の分析（MTX、培地成分 E[※]、ウシ血清アルブミン、インスリン、宿主細胞由来タンパク質、プロテイン A、宿主細胞 DNA）が実施され、いずれの製造工程で製造された製剤も品質特性に関する顕著な差異は認められず、同等性/同質性が確認されたとされている。

2) 原薬

(1) 特性解析

i) 構造・組成

特性解析として、一次構造（ペプチドマップ、N 末端アミノ酸配列分析、C 末端アミノ酸配列分析）、二次構造（円偏光二色性分光法、示差走査熱量分析）、糖鎖構造（単糖組成分析、エキソグリコシダーゼ消化を用いたグリカンの配列決定、オリゴ糖質量プロファイル、ESI-TOF-MS によるオリゴ糖結合部位修飾状態及び構造）、分子量測定、SDS-PAGE（還元・非還元）、等電点電気泳動法、サイズ排除クロマトグラフィー、力価（受容体結合活性、生物活性（[]アッセイ、クラスターアッセイ））について検討がなされている。

- トリプシン処理によるペプチドマッピングを行い、全ピークの帰属を質量分析法及び N 末端アミノ酸配列分析により確認したところ、予測された一次構造を有することが確認された。
- エドマン分解の結果、重鎖及び軽鎖の N 末端アミノ酸配列は塩基配列より予測されるアミノ酸配列と同一であった。
- 疎水性相互作用クロマトグラフィー（HIC）の結果、保持時間の異なる 3 つのピークが認められ、カルボキシペプチダーゼ B 処理により単一ピークのみが認められたことから、重鎖は不均一な C 末端アミノ酸（非欠落、部分欠落、完全欠落）を有することが明らかとなった。これら HIC の 3 つのピークについて糖鎖付加、結合活性、生物活性に顕著な差異は認められなかった。
- 遠紫外円偏光二色性測定に基づくスペクトル分析の結果、[]nm 付近に明瞭な楕円率の極小、[]nm 付近に極大を示し、抗体分子の既知の構造（4 重の β バレル/ β シート構造）と一致した。
- 示差走査熱量分析により、熱遷移を示す主要な 2 つのピーク（[]℃及び[]℃）が認められ、各遷移エンタルピーは[]kcal/mol 及び[]kcal/mol であった。パイン消化により Fab 断片と Fc 断片に分け、熱遷移を検討した結果、[]℃のピークは Fab 断片、[]℃のピークは Fc 断片の熱遷移により生じていると考えられた。
- 単糖組成分析の結果、タンパク質 1mol あたりの単糖（mol）は、グルコサミン[]、マンノース[]、ガラクトース[]、フコース[]、シアル酸（NANA）[]及びシアル酸（NGNA）[]であった。ガラクトサミンが検出されなかったことから、本薬には O 結合型糖鎖が存在しないことが示唆され、このことは ESI-TOF-MS においても確認された。

- ・ エキソグリコシダーゼ消化を用いてグリカン配列が決定された。[] 及び [] 結合型コアフコース残基を有するフコシル化オリゴ糖が同定され、Fab グリカンのフコース残基はコア N アセチルグルコサミン残基に [] 結合していることが示された。また、Fc グリカンのフコース残基の一部は N アセチルグルコサミン残基に [] 結合していることが示唆された。
- ・ オリゴ糖結合部位修飾状態及び構造を検討するため、①単離 Fab 断片及び Fc 断片、②単離後還元した Fab 断片及び Fc 断片、③単離・還元後脱糖鎖した Fab 断片及び Fc 断片に対して ESI-TOF-MS による分析を行った結果、本薬のオリゴ糖は大部分が中性であり、ハイブリッド型グリカンは Fab 断片のみ、複合型グリカンは Fc 断片のみに結合していることが確認された。また、Fc 断片にはフコシル化されたオリゴ糖が含まれ、Fab 断片のオリゴ糖の約 [] %はシアル酸 [] 分子を含むとともに、フコシル化されていることが示された。
- ・ MALDI-TOF-MS により分子量を計測した結果、分子量の実測値（約 [] kD）は、予測される理論値（約 152kD）より大きかったが、この差は翻訳後糖鎖付加に起因すると考えられている。
- ・ SDS-PAGE（CBB 染色）の結果、還元条件下では、重鎖で約 [] kD、軽鎖で約 [] kD のバンドが、非還元条件下では約 [] kD のバンドが認められた。MALDI-TOF-MS により測定された分子量（約 [] kD）と異なる結果を示したことについては、泳動に使用したゲルの多孔性と抗体の糖鎖付加に起因すると考えられている。
- ・ 等電点電気泳動の結果、pI [] ～ [] の範囲に [] のバンドが認められた。さらに、得られた各アイソフォームの受容体結合活性及び生物活性（[] アッセイ及びクラスターアッセイ）を測定した結果、顕著な差異は認められなかった。
- ・ サイズ排除クロマトグラフィーによる検討の結果、単量体を示す単一のピークが認められた。苛酷条件下（[] °C、[] 週間）での試料は、単量体の主ピーク以外に、凝集体及び分解物のピークが認められた。
- ・ 受容体結合活性 [] アッセイ及びクラスターアッセイによる力価の検討が行われた。種々の苛酷条件下（[] 、 [] 等）で保存した試料に対する測定の結果、いずれの定量法でも様々なレベルの失活を検出することが可能であると考えられた。

ii) 不純物

不純物として、製造工程由来不純物及び目的物質由来不純物が検討されている。

製造工程由来不純物を評価するため、精製工程の各処理ステップで細胞基材由来不純物（宿主細胞タンパク質、宿主細胞 DNA）、培養工程由来不純物（MTX、培地成分 E[#]、BSA、インスリン）及び精製工程由来不純物（プロテイン A）の測定が行われ、精製工程を経て、これらの不純物が除去されることが確認されている。

目的物質由来不純物として、分解産生物及び凝集産生物の検討がなされ、本薬は、物理化学的な影響により分解される（[] 、 [] 、 [] ）ことが明らかとなった。

(2) 原薬の規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状（色、澄明度）、pH、浸透圧、確認試験（イオン交換クロマトグラフィー）、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー、還元・非還元 SDS-PAGE）、エンドトキシン試験、オリゴ糖プロファイル、定量法（タンパク質量）、受容体結合活性試験、及び生物活性試験が設定されている。また、ろ過滅菌前の原薬の出荷判定規格として、微生物限度試験が設定されている。

(3) 原薬の安定性

BI 社において 12,000L スケールで製造された原薬 3 ロットを用いて、長期保存試験 [] ±

℃、カ月、ステンレス製容器及びポリエチレンバッグ)及び加速試験(±℃%RH、カ月、ステンレス製容器及びポリエチレンバッグ)が実施された。両試験ともに、試験項目として、性状(色、澄明度)、pH、浸透圧、確認試験(イオン交換クロマトグラフィー)、純度試験(サイズ排除クロマトグラフィー、還元・非還元 SDS-PAGE)、定量法(タンパク質量)、受容体結合活性試験、及び生物活性試験について評価が行われた。

長期保存試験では、保存期間中を通じて、いずれの試験項目にも変化は認められなかった。加速試験では、ポリエチレンバッグに保存した1ロットは、カ月目のタンパク質量に規格値からの逸脱が認められたが、他の試験項目では保存開始時点からの変化は認められなかった。

以上の結果より、原薬の貯法は、ステンレス製容器又はポリエチレンバッグで±℃保存とされ、有効期間はカ月と設定された。

3) 製剤

(1) 製剤設計

本薬は、有効成分であるセツキシマブ(遺伝子組換え)を1バイアル(20mL)あたり100mg含有する注射剤であり、等張化剤として100mM塩化ナトリウム、緩衝剤として10mMクエン酸、安定剤として100mMグリシン及び0.01%ポリソルベート80が添加されている。

(2) 製剤化工程

原薬に対する受け入れ試験として、微生物限度試験及びエンドトキシン試験を実施した後、孔径µmのろ過膜を用いて無菌ろ過が行われる(無菌ろ過工程)。

20mLの滅菌済み無色ガラスバイアルに小分け充てんし、滅菌済みのブロムブチル製ゴム栓を打栓した後(無菌充てん工程)、アルミ/ポリプロピレン製フリップキャップを用いた施栓が行われる(施栓工程)。施栓後のバイアルは～℃で一時保存された後(中間保存工程)、ラベルの貼付及び包装が行われ、～℃で保管される(包装及び表示工程)。

工程、工程及び工程は重要工程として設定されており、工程内管理試験として、工程では及び無菌試験が、工程ではが、工程では目視検査が、包装及び表示工程ではバイアル上のラベル確認が、それぞれ実施される。

無菌ろ過工程から中間保存工程まではBI社又はドイツMerck KGaA社(MDA社)で行われ、包装及び表示工程はMDA社又はメルク株式会社で行われる。なお、MDA社では原薬の受け入れ時に微生物限度試験のみを行い、エンドトキシン試験は工程での工程内管理試験として実施される。

(3) 製剤の規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状(色、澄明度)、pH、浸透圧、確認試験(イオン交換クロマトグラフィー)、採取容量試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、純度試験(サイズ排除クロマトグラフィー、還元・非還元 SDS-PAGE)、エンドトキシン試験、定量法(タンパク質濃度)、受容体結合活性試験及び生物活性試験が設定されている。

(4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は、パイロットスケール及び実生産スケールで製造されたCS-US-5mg及びCS-EU-5mgの製剤ロットの4種類のバイアルサイズ(、20、、mL)を用いて行われた。試験デザインはICH-Q1Dガイドライン(平成14年7月31日付医薬審発第0731004号「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケット法及びマトリキシング法の適用について」)に基づき計画され、長期保存(5±3℃、36カ月)及び加速試験(25±2℃、60%RH、12カ月)が実施されている。

申請時点ではカ月までの長期保存試験成績及びカ月までの加速試験成績が提出され、

申請後に 〇 月までの長期保存試験成績及び 〇 月までの加速試験成績が追加提出された。

試験項目として、性状（色、澄明度）、pH、浸透圧、確認試験（イオン交換クロマトグラフィー）、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー、還元・非還元 SDS-PAGE）、定量法（タンパク質濃度）、受容体結合活性試験及び生物活性試験が設定され、性状、浸透圧及び受容体結合活性試験（〇、〇、〇、〇 月）並びに無菌試験（〇、〇、〇 月）以外の試験項目は、予定されている全測定時点（〇、〇、〇、〇、〇、〇、〇、〇 月）において測定される予定である。

長期保存試験の結果、提出された保存期間内にはいずれの試験項目にも変化は認められなかった。加速試験の結果、イオン交換クロマトグラフィーにおける F[#]ピーク群含量の増加とサイズ排除クロマトグラフィーにおける 〇 含量の低下が認められたが、その他の試験項目では保存期間を通じて特段の変化は認められなかった。

4) 標準物質

現行標準物質は、実生産スケールで製造された製剤ロット（〇）に由来する自家標準物質及び自家用標準物質が使用されている。自家標準物質は 〇℃、自家用標準物質は 〇℃で保存されており、〇mg/mL セツキシマブ、〇mol/L 塩化ナトリウム、〇% 〇、〇mol/L 〇、pH 〇に処方されている。自家用標準物質の適格性は、自家標準物質を基に、性状（色、澄明度）、pH、浸透圧、確認試験（等電点電気泳動）、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー、還元・非還元 SDS-PAGE）、エンドトキシン試験、定量法（タンパク質量）、受容体結合活性試験、生物活性試験に加え、追加的な特性解析として、N 末端アミノ酸配列、ペプチドマッピング、オリゴ糖プロファイル、MALDI-TOF-MS による一次構造決定、及び生物活性により評価が行われる。また、自家用標準物質の安定性は、自家標準物質を基に確認が行われ、暫定的に 〇 年間の有効期間が設定されている。なお、新たに GCTS 処方の自家標準物質を製造し、適格性の確認を経て現行自家標準物質に切り換えることが計画されている（20 〇 年 〇 四半期予定）。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料及び下記の検討より、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

1) イオン交換クロマトグラフィーにおける F[#]ピーク群の相対含量について

承認申請時には、イオン交換クロマトグラフィーの F[#]ピーク群の相対含量について、原薬及び製剤の（出荷）規格は 〇%以下、製剤の有効期間規格は 〇%以下と設定されていた。

機構は、F[#]ピーク群の相対含量の規格値の妥当性について、申請者に説明を求めた。また、CS-EU-5mg 製剤と CS-US-5mg 製剤の規格試験において、F[#]ピーク群量に差異が認められている理由、及びその差異が安全性及び有効性に与える影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

F[#]ピーク群の相対含量は、開発初期に実施した PBS 処方製剤の安定性試験に基づき 〇%と設定した。しかしながら、BI 社及び IC 社で製造された最近の製剤 150 ロット（CS-EU、CS-EU-GCTS、CS-EU-5mg、CS-US、CS-US-GCTS、CS-US-5mg）の測定値を評価した結果、

F[#]ピーク群の相対含量の最高値は 〇%であったこと、また、GCTS 処方への変更により製剤の安定性が大きく改善したことから、規格値を 〇%以下に変更する。一方、CS-EU-5mg 製剤と CS-US-5mg 製剤の F[#]ピーク群の相対含量のばらつきの原因としては、出荷判定試験及び工程内管理試験のデータを精査した結果 〇 工程の活性分画プール以降の精製工程ではなく 〇 工程に由来している可能性が高いと思われた。しかしながら、F[#]ピーク群の相対含量を 〇%まで含むロットは市販用及び臨床試験用として既に使用されている実績があることから、有効性や安全性に影響を与えるとは考えていない。

能となるまでは、現行の D# の使用を継続せざるを得ないと考えている。

機構は、米国産ウシ由来原料にかかるリスク評価及び本薬がもたらすベネフィットについて、申請者に照会中である。

3. 非臨床に関する資料

3.1 薬理試験に関する資料

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として 12 の報告書及び安全性薬理試験として 1 つの報告書が評価資料として提出された。また、参考資料として、効力を裏付ける試験に関する 1 つの報告書が提出された。

1) 効力を裏付ける試験

(1) 上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) に対する結合の種特異性 (PAI IM108、GRA00406、PAI IM748、DS02124、PAI IM112R、PAI IM747 試験)

カニクイザルの組織（皮膚、食道、肝臓及び膀胱）の切片標本に対する本薬の結合性が、ビオチン化した本薬を用いた免疫染色法により検討され、いずれの組織でも染色像が観察された。

カニクイザル（肝臓、肺、消化管（食道、胃、小腸、大腸）、脳、眼等 31 組織）及びヤギ（食道、心臓、肺、腎臓、肝臓及び皮膚）の組織切片標本に対する本薬の結合性が、FITC 標識した本薬を用いた免疫染色法により検討された。その結果、カニクイザルの組織（副腎、血管、骨髄、消化管（小腸）、心臓、腎臓、リンパ節、下垂体、脾臓、骨格筋、甲状腺を除く 21 組織（消化管は染色組織有と無の組織がある。））では染色像は観察されたが、ヤギの組織ではいずれも染色像は観察されなかった。

マウス、ラット、ウサギ、カニクイザル及びヒトの胎盤、食道、骨格筋、卵巣、精巣及び皮膚の切片標本に対する本薬の結合性が、ビオチン化した本薬を用いた免疫染色法により検討された。マウス、ラット及びウサギの組織ではいずれの組織でも染色像は認められなかったが、サル及びヒトでは、胎盤、食道及び皮膚の上皮細胞、卵巣や精巣の基質細胞又は間質細胞で染色像が観察された。

ヒト正常組織及び腫瘍組織の切片標本に対する本薬の結合性が、ビオチン化した本薬を用いた免疫染色法により検討された。皮膚及び食道の正常上皮、並びに肺の扁平上皮癌及び大細胞癌で染色像が観察され、EGFR が一部の正常組織にも存在することが確認されたと申請者は説明している。

ヒト正常組織の切片標本に対する本薬の結合性が、FITC 標識した本薬を用いた免疫染色法により検討され、染色像は下記の組織由来の上皮細胞膜及び細胞質に観察された。また、標識体と非標識の本薬を混合後に組織と反応させた場合には、染色性が減弱したが、標識体と非標識ヒト IgG₁ 抗体を混合後に組織と反応させた場合では染色性が変化しなかったことから、本試験で認められた組織との結合反応は本薬に特異的であると申請者は説明している。

上 皮：副腎、乳房（乳腺）、眼、食道、胃、大腸、腎臓、肝臓、肺、卵巣、ファロピウス管（卵管）、膵臓、胎盤、前立腺、唾液腺、皮膚、精巣、胸腺、甲状腺、扁桃、尿管、膀胱及び子宮（内膜及び頸管）
間 質：脳（大脳及び小脳）、卵巣、ファロピウス管（卵管）、上皮小体、末梢神経、脊髄、横紋筋（骨格筋）、精巣、尿管及び子宮（内膜）
平 滑 筋：結腸、小腸、尿管及び子宮（内膜及び頸管）
血管内皮細胞：食道、膵臓及び上皮小体

上記の試験成績より、本薬は、ヒト及びカニクイザルの様々な組織の EGFR と結合することが示されており、本薬の薬理作用の検討に適切な動物種はカニクイザルであると申請者は説明している。

なお、本薬の EGFR に対する結合性の種差を検討する目的で、EGFR 発現組織であるラット、マウス、イヌ及びサル（カニクイザル、アカゲザル、ヒヒ）の肝臓切片標本に対する本薬の結合性が検討されたが、当該試験では肝臓で染色像は観察されなかった（PAI IM108 試験）。この理由について、申請者は感度の低い免疫組織化学的方法を用いたことによると説明している。

(2) ヒト腫瘍細胞に対する結合特性（HGK01-012 試験、Blaukat A. 2003（参考）、Blaukat A. 2004（参考））

本薬は、EGFR 高発現のヒト外陰部類上皮癌細胞株 A431 から部分精製された EGFR に対するマウス型モノクローナル抗体（M225）の定常部をヒト IgG で置き換えたヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体である。

EGFR への結合に及ぼすキメラ化の影響を検討する目的で、A431 細胞由来の可溶性 EGFR に対する本薬及び M225 の結合性が酵素免疫測定（ELISA）法により検討された。その結果、本薬が M225 の EGFR 結合を阻害したことから、両抗体は EGFR の同一エпитープに結合すると申請者は考察している。

A431 細胞及びヒト乳癌細胞株 BT-20 に発現した EGFR に対する本薬の結合性がフローサイトメトリーを用いて検討され、本薬の各々の細胞に対する EC₅₀ 値は 3.4nmol/L 及び 1.7nmol/L であった。

また、A431 細胞を FITC 標識 EGF 存在下で本薬、M225 又は非標識 EGF とともに培養し、標識 EGF の EGFR 結合に対する結合阻害能がフローサイトメトリーを用いて検討された。その結果、非標識 EGF（IC₅₀ 値：31.1nmol/L）の結合阻害活性に比して、本薬及び M225 は各々 6.6 倍（IC₅₀ 値：4.7nmol/L）及び 4.5 倍（IC₅₀ 値：6.9nmol/L）強い結合阻害活性を示した。

参考資料として、以下の試験成績が提出されている。

EGFR に対する本薬及び EGFR リガンド（EGF、TGF- α 、HB-EGF、 β -cellulin 及び amphiregulin）の結合試験が、EGFR 高発現の A431 細胞（ErbB-4 を発現しない）を用いて検討された。その結果、本薬の EGFR への結合は TGF- α 、HB-EGF、 β -cellulin、EGF 及び amphiregulin より高親和性を示し、本薬の EGFR リガンドとの結合は競合的であると申請者は説明している（Blaukat A. 2003）。

本薬と EGFR 以外のヒト EGFR（HER 又は ErbB）ファミリー（ErbB-2、ErbB-3 及び ErbB-4）との交差反応性が、ELISA 法、フローサイトメトリー、ウエスタンブロット法により検討された。いずれの検討でも、本薬の EGFR 以外の EGFR ファミリーに対する結合は認められず、本薬が EGFR 以外の EGFR ファミリーとは交差反応性を示さないと申請者は説明している（Blaukat A. 2004）。

(3) 抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性（HGK01-012 試験）

本薬の ADCC 活性が、エフェクター細胞（Fc 受容体陽性 U937-KR 細胞）と標的細胞（EGFR 陽性 A431 細胞）の凝集作用（ADCC に必須とされる）を指標としてフローサイトメトリーを用いて検討された。本薬及び M225 の EC₅₀ 値は各々 0.443nmol/L 及び 1.86nmol/L であり、申請者は、本薬の ADCC 活性は M225 より強いと説明している。

なお、申請者は、公表論文を基に、以下の内容を説明している。

*in vitro*の検討結果より、本薬のADCC活性が*in vivo*でも発現していることが示唆される。しかし、現段階ではADCC活性を直接評価できる適切な*in vivo*モデルや測定方法がないため、*in vivo*でのADCC活性の直接的な根拠データはない。したがって、本薬の腫瘍増殖抑制作用においてADCC活性が実際に関与しているかは、現段階では不明である。なお、以下の内容が報告されている。

- 健康成人及び癌患者由来の末梢血単核球細胞を用い、食道扁平上皮癌細胞及び非小細胞肺癌 (NSCLC) 細胞に対する本薬による ADCC 活性が検討された。ADCC 活性は、本薬 0.03nmol/L 未満の低濃度でも認められ、EGFR 発現量に依存していた (Int J Cancer 2006; 120: 781-787、Cancer Sci 2007; 98: 1275-1280、Clin Cancer Res 2007; 13: 1552-1561)。
- EGFR 陽性の乳癌細胞、膀胱癌細胞及び NSCLC 細胞で、本薬による ADCC 活性が認められた。ADCC 活性はサイトカインである IL-2、IL-12 及び IL-21 により増強されるが、NSCLC 細胞 A549 移植マウスに IL-21 及び本薬を併用投与した結果、各単独投与群と比較して腫瘍細胞の増殖が著しく抑制された。ヌードマウスでは NK 細胞のみが、IL-21 受容体を発現する細胞であることから、本薬による ADCC 活性が *in vivo* でも発現していることが示唆される (Clin Cancer Res 2007; 13: 6416-6428)。

(4) 腫瘍増殖抑制作用 (RR0298-12、RR0297-20、RR0201-10、RR0201-14、RR0201-08 試験)

in vitro : (RR0298-12、RR0297-20 試験)

EGFR 陽性のヒト膀胱癌細胞株 (BxPC-3、CFPAC-1 及び HPAF-II)、ヒト腎細胞癌細胞株 (A498、Caki-1、SW839、SK-RC-4、SK-RC-29 及び SN12-PM6) の増殖に対する本薬の抑制効果が検討された。ヒト膀胱癌細胞株では、本薬 (最高濃度は 132nmol/L) は対照群 (本薬未添加) に対して 15~20%の細胞増殖阻害率を示し、EGFR 発現量が最も高い BxPC-3 細胞に対して最も低濃度から細胞増殖阻害活性が認められた。また、SN12-PM6 細胞を除くヒト腎細胞癌細胞株に対する本薬 (最高濃度は 60nmol/L) の細胞増殖阻害率は 20~45%であった。なお、SN12-PM6 では本薬による腫瘍増殖抑制は認められず、本細胞は外因性 EGF 又は TGF- α にも増殖反応を示さなかったと申請者は説明している。

in vivo :

i) EGFR 陽性細胞での検討 (RR0201-08 試験)

①本薬とイリノテカンの併用

EGFR 陽性のヒト結腸癌細胞株 DLD-1 及び HT-29 皮下移植マウス (1 群 10 匹) に、腫瘍体積が 150~300mm³に達した時点より、本薬単独 (1mg を 3 日間隔で腹腔内投与)、イリノテカン単独 (塩酸イリノテカンとして 100mg/kg を 7 日間隔で腹腔内投与、計 3 回)、又は併用 (各薬剤単独群と同一用法・用量) 投与し、本薬及びイリノテカンの腫瘍増殖に及ぼす影響が、検討された。なお、腫瘍増殖への影響は、下式より算出された腫瘍体積の減少率により検討された。

$$\text{腫瘍体積の減少率 (\%)} = \frac{(\text{対照群の平均腫瘍体積}) - (\text{投与群の平均腫瘍体積})}{\text{対照群の平均腫瘍体積}} \times 100$$

	DLD-1		HT-29	
	腫瘍体積 (mm ³) 平均値 (標準偏差)	減少率 (%)	腫瘍体積 (mm ³) 平均値 (標準偏差)	減少率 (%)
対照 (生理食塩液)	2,505 (1,316)	—	3,389 (2,205)	—
本薬	2,214 (1,534)	12	1,528 (710)	55
イリノテカン	1,927 (1,029)	23	2,394 (3,127)	29
本薬/イリノテカン	909 (322)	64	668 (318)	80

DLD-1 細胞移植マウスでは、本薬又はイリノテカン単独群は対照（生理食塩液）群と比較して、腫瘍増殖抑制は有意ではなかった（ともに $P>0.05$ (Student's t-検定。以下、本 *in vivo* 薬理試験の項で記載する P 値はすべて Student's t-検定の P 値を記載する。))。一方、本薬/イリノテカン併用群では、対照群、各薬剤の単独群のいずれと比較しても有意に（ともに $P<0.05$ ）高い腫瘍増殖抑制を示した。HT-29 細胞移植マウスでは、イリノテカン単独群は対照群と比較して腫瘍増殖を有意に阻害しなかったが（ $P>0.05$ ）、本薬単独群は対照群と比較して腫瘍増殖を有意に阻害した（ $P<0.05$ ）。また、本薬/イリノテカン併用群は各薬剤の単独群と比較しても有意に（ともに $P<0.05$ ）高い腫瘍増殖抑制を示した。

以上より、本薬とイリノテカンの併用投与は、腫瘍の増殖抑制に対して相乗効果を示すと申請者は説明している。

②本薬とイリノテカンの長期併用

DLD-1 細胞及び HT-29 細胞皮下移植マウス（1 群 10 匹）に、腫瘍体積が $150\sim300\text{mm}^3$ に達した時点より、本薬単独（0.5 又は 1mg を 3 日間隔で腹腔内投与）、イリノテカン単独（塩酸イリノテカンとして 100mg/kg を 7 日間隔で腹腔内投与、計 6 回）、又は併用（各薬剤単独群と同一用法・用量）投与し、本薬及びイリノテカンの腫瘍増殖に及ぼす影響が検討された（検討方法は上記①と同様、腫瘍体積の減少率を用いて比較を行っている。）。)

	DLD-1		HT-29	
	腫瘍体積 (mm^3) 平均値 (標準偏差)	減少率 (%)	腫瘍体積 (mm^3) 平均値 (標準偏差)	減少率 (%)
対照 (生理食塩液)	5,852 (2,999)	—	3,559 (2,383)	—
本薬 0.5mg	2,883 (974)	51	3,987 (1,858)	-12
本薬 1mg	2,646 (850)	55	1,595 (472)	55
イリノテカン	1,699 (636)	71	1,826 (581)	49
本薬 0.5/イリノテカン	1,198 (696)	80	552 (211)	84
本薬 1/イリノテカン	602 (187)	90	380 (456)	89

DLD-1 細胞及び HT-29 細胞の両移植マウスにおいて、本薬 1mg/イリノテカン併用群では本薬単独群及びイリノテカン単独群の両者と比べて有意に（ともに $P<0.05$ ）高い腫瘍増殖抑制作用を示した。以上より、本薬とイリノテカンの長期間（イリノテカンの 6 サイクル、42 日間）にわたる併用は、DLD-1 細胞及び HT-29 細胞いずれに対しても相乗効果を示すと申請者は説明している。

③本薬と高用量イリノテカンの長期併用

DLD-1 細胞及び HT-29 細胞皮下移植マウス（1 群 10 匹）に、腫瘍体積が $150\sim300\text{mm}^3$ に達した時点より、本薬単独（1mg を 3 日間隔で腹腔内投与）、イリノテカン単独（塩酸イリノテカンとして 150mg/kg を 7 日間隔で腹腔内投与、計 6 回）、又は併用（各薬剤単独群と同一用法・用量）投与し、本薬及びイリノテカンの腫瘍増殖に及ぼす影響が検討された（検討方法は上記①と同様、腫瘍体積の減少率を用いて比較を行っている。）。)

	DLD-1		HT-29	
	腫瘍体積 (mm^3) 平均値 (標準偏差)	減少率 (%)	腫瘍体積 (mm^3) 平均値 (標準偏差)	減少率 (%)
対照 (生理食塩液)	2,393 (821)	—	3,269 (1,792)	—
本薬	1,279 (761)	47	1,196 (788)	63
イリノテカン	874 (684)	63	851 (562)	74
本薬/イリノテカン	367 (198)	85	50 (39)	98

DLD-1 細胞及び HT-29 細胞移植マウスでは、本薬/イリノテカン併用群は、本薬単独群及びイリノテカン単独群のいずれと比較しても有意に（ともに $P<0.05$ ）高い腫瘍増殖抑制作

用を示した。また、腫瘍の退縮が、DLD-1 細胞移植マウスでは併用群の 6/10 例に、HT-29 細胞移植マウスでは併用群の 10/10 例に認められた。

したがって、本薬を高用量イリノテカンと長期間（イリノテカンの 6 サイクル、42 日間）にわたり併用することで、DLD-1 細胞及び HT-29 細胞いずれに対しても、上記「①本薬とイリノテカンの併用」及び「②本薬とイリノテカンの長期併用」の検討より、明らかな相乗効果を示したと申請者は説明している。

ii) イリノテカン耐性の EGFR 陽性細胞での検討 (RR0201-08 試験)

DLD-1 細胞及び HT-29 細胞皮下移植マウスに、腫瘍体積が約 150mm^3 に達した時点（0 日目）からイリノテカン（塩酸イリノテカンとして 100mg/kg ）を 2 回（0 及び 7 日目）腹腔内投与し、12 日目の腫瘍体積が 0 日目より 2 倍以上増殖した場合、「イリノテカン耐性腫瘍」と定義された。

イリノテカン耐性となった DLD-1 細胞及び HT-29 細胞皮下移植マウスに、12 日目より、本薬単独（ 1mg を 3 日間隔で腹腔内投与）、イリノテカン単独（塩酸イリノテカンとして 100mg/kg を 7 日間隔で腹腔内投与）、又は併用（各薬剤単独群と同一用法・用量）投与し、本薬及びイリノテカンのイリノテカン耐性腫瘍の増殖に及ぼす影響が検討された。なお、本試験で用いられた対照群には 0 日目より生理食塩液を 3 日毎 1 回のスケジュールで腹腔内投与された。

イリノテカン耐性腫瘍を有するマウスにおいて、本薬単独群では明らかな腫瘍増殖抑制作用は認められなかったが、併用群では腫瘍増殖抑制が認められた。しかしながら、イリノテカン群における腫瘍増殖阻害は、0 及び 7 日目にイリノテカンが前投与された群（定義上、イリノテカン耐性腫瘍に該当する。）と 0 及び 7 日目にイリノテカンが前投与されなかった群（定義上、非耐性腫瘍に該当する。）にかかわらず同等であった。したがって、本試験で作製したイリノテカン耐性腫瘍は、実際にはイリノテカン耐性ではなく、イリノテカン耐性腫瘍に対して本薬/イリノテカン併用投与が本薬単独投与より有効であるという確証は得られなかったと申請者は説明している。

iii) EGFR 発現量の異なる細胞での検討 (RR0201-14 試験)

EGFR の発現量が異なるヒト外陰部類上皮癌細胞株 A431、ヒト膀胱癌細胞株 BxPC-3 及びヒト肺癌細胞株 NCI-H226 皮下移植マウスに、腫瘍体積が $200\sim 250\text{mm}^3$ に達した時点より、本薬 1mg を 3 日間隔で腹腔内投与し、本薬の腫瘍増殖に及ぼす影響が検討された（検討方法は上記「i) EGFR 陽性細胞での検討①」と同様。）。本薬は、EGFR 高発現の A431 細胞では腫瘍退縮も認められる強い腫瘍増殖抑制活性を示した。一方、EGFR 低発現の BxPC-3 細胞及び NCI-H226 細胞では、腫瘍退縮は認められなかったが、腫瘍増殖抑制（各々 68 及び 58%）は確認された。本結果より、本薬は EGFR 発現量が低い腫瘍細胞に対しても腫瘍増殖抑制作用を示すと申請者は説明している。

iv) EGFR 陰性細胞での検討 (RR0201-10 試験)

EGFR 陰性の結腸癌細胞 IMC480rz 細胞皮下移植マウスに、腫瘍体積が $200\sim 250\text{mm}^3$ に達した時点より、本薬 1mg を 3 日間隔で腹腔内投与し、本薬の腫瘍増殖に及ぼす影響が検討された。本薬は対照群（生理食塩液投与）と比較して腫瘍増殖に有意な影響（20%、 $P>0.05$ ）を及ぼさなかったことから、本薬は EGFR 活性化とその後のシグナル伝達阻害することで腫瘍増殖抑制作用を示すと申請者は説明している。

なお、今回の承認申請においては、EGFR 陽性のヒト膀胱癌細胞株 BxPC-3、ヒト腎細胞癌細胞株 Caki-1 及び SK-RC-29、並びに EGFR 陰性のヒト胃癌細胞株 KKR-V 移植マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制効果の検討成績が併せて提出されているが、申請された適応癌腫とは異なる癌腫の試験成績のため記載は省略する。

(5) 作用機序

申請者は、ADCC 活性 (3.1 薬理試験に関する資料「1」(3) 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性」の項参照) 以外に、本薬の作用機序について、公表論文を基に以下の考察を行っている。

本薬は、PI3K/Akt、RAF/MEK/ERK、JAK/STAT 等の EGFR に依存した細胞内シグナル伝達経路を阻害することが報告されている (下表参照、機構注：以下の報告で用いられている細胞株はいずれも EGFR 陽性細胞である。)。本薬が EGFR へのリガンド結合を阻害することにより EGFR 活性化が抑制され、その結果、下流のシグナル経路が阻害されることが、本薬の腫瘍増殖抑制作用の主要な作用機序である。

試験方法		主な試験成績	引用文献
ヒト由来細胞株	測定方法		
結腸・直腸腺癌細胞 (DiFi) 外陰部類上皮癌細胞 (A431)	WB、IHC	本薬により濃度依存的に pERK が減少した (<i>in vitro</i>)。	Cancer Res 2001; 61: 6500-6510
頭頸部扁平上皮癌細胞 (KYSE-30)	WB	本薬により pEGFR、pAkt 及び pERK が減少した (<i>in vitro</i>)。	J Cell Physiol 2006; 208: 344-353
外陰部類上皮癌細胞 (A431) NSCLC 細胞 (A549、H460)	WB	本薬により pAkt 又は pERK が減少した (<i>in vitro</i>)。	Clin Cancer Res 2003; 9: 2316-2326
非小細胞肺癌細胞 (PC9、H3255)	WB	本薬の濃度依存的に pEGFR、pAkt 及び pERK が減少した (<i>in vitro</i>)。	J Biol Chem 2006; 281: 40183-40192
NSCLC 細胞 (PC9)	WB	本薬 1mg 単回投与 24 及び 72 時間後において、pEGFR が減少した (<i>in vivo</i>)。	J Biol Chem 2006; 281: 40183-40192
結腸・直腸癌細胞 (GEO)	WB、IHC、ELISA	本薬 0.04 及び 0.25mg 単回投与により pEGFR (WB 及び ELISA) 及び pERK (IHC) が減少した (<i>in vivo</i>)。	Clin Cancer Res 2005; 11: 5558-5565
頭頸部扁平上皮癌細胞 (UMSCC-1)	WB、IF	本薬 (50mg/kg 週 2 回、7 日間投与) により pEGFR、pAkt、pERK 及び pSTAT3 が減少した (<i>in vivo</i>)。	Clin Cancer Res 2007; 13: 2512-2518

WB：ウェスタンブロット法、IHC：免疫組織化学染色、IF：免疫蛍光法、ELISA：酵素免疫測定法、NSCLC：非小細胞肺癌

2) 安全性薬理試験 (0070-100-d6146 (GLP))

麻酔下のカンクイザル (1 群 4 匹) に本薬 9.84、31 及び 98.4mg/kg を単回点滴静注し、心血管系 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈血圧、心拍数及び心電図 (RR、QRS、PR、QT 及び QTc 間隔並びに R、P 及び T 波高) 及び呼吸器系 (最大吸気流量、最大呼気流量、1 回換気量、1 分間換気量及び呼吸数) への影響が投与後 3 時間まで検討された。

本薬 9.84mg/kg 群では、投与終了 5 分後から心拍数の軽度な増加とこれに伴う QT 間隔の短縮が認められた。31mg/kg 群では、2/4 例に投与終了 10 分後に一過性の血圧低下 (平均血圧で 109±6mmHg～87±24mmHg)、及び投与 10 分後までに反射性頻脈及び QT 間隔の短縮が認められた。98.4mg/kg 群では、血圧、心拍数及び心電図に本薬投与による変化は認められなかった。本薬投与前後の比較において認められた心血管系の変化は、溶媒群と比較して有意差はなく、また用量依存性も認められなかったことから、本薬によるものではないと申請者は考察している。

すべての本薬群で、呼吸深度及び呼吸数の軽度の増加が認められた。加えて、9.84mg/kg 群では、最大吸気流量、最大呼気流量及び 1 分間換気量の軽度の増加、9.84 及び 31mg/kg 群では、溶媒群と比較して有意な呼吸数の一過性増加が認められた。本薬投与前後の比較において認められた呼吸器系の変化は軽度であり、また用量依存性も認められなかったことから本薬投与によるものではないと申請者は考察している。

また、カンクイザルの 39 週間反復投与毒性試験 (070-087 試験) では、本薬の心血管系 (RR、PR、QRS、QT、QTc の間隔、QT dispersion、心拍数、血圧)、呼吸器系 (呼吸数) 及

び中枢神経系（一般症状）への影響が検討されているが、本薬投与に伴う変化は認められなかった。

<機構における審査の概略>

機構は、EGFR陽性のヒト結腸癌細胞株DLD-1及びHT-29皮下移植マウスを用いた*in vivo*試験の検討において、本薬による増殖抑制効果が認められており、EGFR陽性結腸癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

1) 薬効に影響を及ぼす因子について

(1) EGFR 発現量について

機構は、本薬の腫瘍増殖抑制作用と腫瘍細胞の EGFR 発現量との関係について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

以下に示す理由より、EGFR 発現量と本薬の腫瘍増殖抑制作用には明確な相関性はないと考える。

- ・ RR0201-10 試験では、EGFR 陰性のヒト結腸腺癌細胞株 IMC480rz に対して本薬は腫瘍増殖抑制作用を示さなかったことから、腫瘍細胞上の EGFR 発現は本薬が腫瘍増殖抑制作用を示すための条件と考える（3.1 薬理試験に関する資料「1）（4）腫瘍増殖抑制作用」の項参照）。
- ・ RR0201-14 試験では、EGFR 低発現の腫瘍についても対照群と比較して本薬群は増殖を有意に阻害した（3.1 薬理試験に関する資料「1）（4）腫瘍増殖抑制作用」の項参照）。
- ・ EGFR 発現量が異なるヒト癌細胞において、本薬の腫瘍増殖抑制作用は EGFR の発現量と相関しないとの報告がある（Mol Cancer Ther 2006; 5: 104-113）。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られている試験成績より、EGFR 発現量と本薬の腫瘍増殖抑制作用の関係について明確な結論を導くことはできない。しかしながら、RR0201-10 試験では、EGFR 高発現の腫瘍では低発現の腫瘍と比較して低濃度から腫瘍増殖抑制作用が認められており、EGFR 発現量は本薬の薬効発現における重要な因子の可能性があると考ええる。

(2) EGFR 遺伝子変異について

機構は、本薬の感受性と EGFR 遺伝子変異との関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

受容体キナーゼ領域における EGFR 変異は、非小細胞肺癌で報告され、EGFR 変異のタイプによって受容体シグナル伝達が質的に異なる（Science 2004; 305: 1163-1167）。本薬は EGFR キナーゼドメインに変異を有する非小細胞肺癌細胞株では野生株より EGFR 阻害活性が低いことが報告されていたが（J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1185-1194）、近年、EGFR キナーゼドメインに変異を有する腫瘍モデルにおいて本薬の有効性も報告されている（J Biol Chem 2006; 281: 40183- 40192, Clin Cancer Res 2007; 13: 1540-1551）。一方、結腸・直腸癌では EGFR キナーゼ領域の変異は極めて稀であるとの報告（N Engl J Med 2004; 351: 2833）があることから、EGFR キナーゼ領域に変異を有する結腸・直腸癌細胞を用いて特別な検討を行うことは計画していない。

機構は、今般の申請適応疾患である結腸・直腸癌では EGFR キナーゼ領域の変異は極めて稀である可能性はあるが、検討される人種等十分な検索はできていないと考える。EGFR キナーゼ領域の変異が本薬の薬効発現に影響する可能性について、更なる検討を行うことが望ましいと考える。

(3) 耐性について

機構は、本薬に対する耐性化獲得の機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の主な作用機序は、EGFR シグナル伝達経路の阻害であるが、PI3K/Akt、RAF/MEK/ERK 又は JAK/STAT のような重要なシグナル伝達経路が、EGFR 以外の経路 (HER2 や HER3 の活性化等) を介して活性化されることで EGFR 阻害作用に対して耐性を獲得することが最近のデータから示唆されている (Oncogene 2008, *in press*, Cancer Res 2007; 67: 8240-8247)。したがって、EGFR 非依存的シグナル伝達により EGFR 阻害薬に対して耐性となると考えている。なお、本薬の耐性化獲得機序について、以下の検討を開始している。

- ・ 本薬耐性 A431 細胞と母細胞株 A431 の遺伝子発現プロファイルの違いをマイクロアレイ解析により検討する。
- ・ ウェスタンブロット法及びプロテインアレー法により、本薬耐性 A431 細胞と母細胞株 A431 のシグナル伝達経路関連タンパク (EGFR チロシンキナーゼ、EGFR 以外の受容体チロシンキナーゼ、Src ファミリーチロシンキナーゼ等) の遺伝子発現及びそのリン酸化状態を検討する。

機構は、以下のように考える。

本薬の耐性化獲得の機序については、現時点で研究途上であり、明確とはなっていないと考える。申請者が検討予定としている本薬に対する耐性化獲得機序の解明に向けた検討結果を含め、今後新たに得られた情報については、適切に医療現場へ提供する必要があると考える。なお、EGFR のダウンレギュレーションと本薬に対する耐性化との関係については、現時点で申請者より明確な説明は得られておらず、確認中である。

また、機構は、評価資料として提出されたイリノテカン耐性腫瘍に対する本薬及びイリノテカンの単独又は併用投与の影響に関する検討 (3.1 薬理試験に関する資料「1」(4) 腫瘍増殖抑制作用) の項参照) について、申請者が設定した「イリノテカン耐性腫瘍」の定義の妥当性は極めて乏しく、当該検討で用いられた試験系は、イリノテカン耐性腫瘍に対する本薬の効果を評価できる適切な系ではないと考える。「イリノテカン耐性腫瘍」に対する本薬の有効性については、今後検討を行い、明らかにする必要があると考える。

3) 創傷治癒遅延について

申請者は、本薬は EGFR を介して内皮細胞での血管新生を直接阻害することが示唆されていると説明している。

機構は、本薬の創傷治癒に及ぼす影響について考察するとともに、創傷治癒遅延について注意喚起する必要性について説明を求め、申請者は以下の内容を回答した。

EGFR が創傷治癒において重要な役割を果たすと考えられているため、EGFR 阻害剤は創傷治癒遅延に関連する可能性があるとの懸念がある。現時点で、本薬の創傷治癒に及ぼす影響に関する非臨床データはないが、本薬は頸部郭清術後の創傷治癒に重大な影響を与えないことが示唆する臨床データが報告されている (Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 220, Ann Oncol 2005; 16: vi13-vi19)。以上より、現時点では創傷治癒遅延について注意喚起する必要はないと考えるが、使用成績調査等で、当該事象が収集された場合には評価検討する予定である。

機構は、回答を了承した。

3.2 薬物動態試験に関する資料

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態 (PK) は、カニクイザル及びラットで検討されている。血清中本薬濃度は、カニクイザル単回及び反復投与試験では表面プラズモン共鳴法にて、ラット単回及び反復投与試験では直接競合ELISA法にて、またカニクイザル生殖発生毒性試験及

び製剤処方変更がPKに及ぼす影響の検討ではサンドイッチELISA法にて測定された。

1) 吸収

(1) 単回投与

雌雄のカニクイザルに本薬 7.5、24 又は 75mg/kg を単回静脈内投与した際の血清中本薬濃度が測定された。血清中本薬濃度から算出した PK パラメータを下表に示す。C_{max} は投与量にほぼ比例して増加した。また、投与量の増加とともに、クリアランス (CL) は低下し、消失相半減期 (t_{1/2}) は延長した。75mg/kg 群の AUC_{inf}/Dose 比は 7.5mg/kg 群に比べて雄では 1.9 倍、雌では 2.4 倍高かった。定常状態の分布容積 (V_{ss}) はいずれの投与群においても小さく、投与量の違いによる影響は認められなかった。PK パラメータに性差は認められなかった、と申請者は説明している。

	7.5mg/kg		24mg/kg		75mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg/mL)	166	175	949	936	2300	2460
C _{max} /Dose ([µg/mL]/[mg/kg])	22	23	40	39	31	33
t _{max} (h) *	1	1~4	1	1~12	1~4	1
t _{1/2} (h)	64	74	97	112	163	160
AUC _{last} (µg·h/mL)	10933	8854	61113	65523	200753	213637
AUC _{inf} /Dose ([µg·h/mL]/[mg/kg])	1619	1354	2623	2877	3149	3187
CL (mL/h/kg)	0.6	0.8	0.4	0.3	0.3	0.3
V _{ss} (mL/kg)	61	76	50	48	67	64

3 例の平均値、* : 範囲

雌雄のラットに本薬17、50又は200mg/kgを単回静脈内投与した際、血清中本薬濃度は14日間の試験期間中にC_{max}の約10~23%まで低下した。本試験では血清試料採取の過誤により十分なPK解析はできなかったが(算出されたPKパラメータはC_{max}のみ)、血清中本薬濃度は用量に依存して上昇した、と申請者は説明している。

(2) 反復投与

雌雄のカニクイザルに本薬を週1回39週間反復静脈内投与した際の血清中本薬濃度が測定された。投与量(初回/2回目以降)は、12/7.5mg/kg、38/24mg/kg 又は 120/75mg/kg とされた。本薬投与開始後4、13、26及び39週における PK パラメータを下表に示す。

	4 週		13 週		26 週		39 週	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
12/7.5mg/kg (雌雄各 3 例)								
C _{max} (µg/mL)	308	270	236	230	231	177	242	192
C _{max} /Dose ([µg/mL] / [mg/kg])	41.1	36.0	31.5	30.7	30.8	23.6	32.3	25.6
t _{1/2} (h)	77.4	57.2	60.4	49.9	68.9	50.1	64.0	50.9
AUC _{last} (µg·h/mL)	16500	11800	11800	8800	10700	9570	10900	9320
AUC _{last} /Dose ([µg·h/mL] / [mg/kg])	2190	1580	1570	1170	1420	1280	1460	1240
CL (mL/h/kg)	0.490	0.638	0.690	0.855	0.788	0.784	0.706	0.807
V _{ss} (mL/kg)	50.3	49.2	55.3	56.9	70.0	54.7	60.3	58.7
38/24mg/kg (雄 3 例、雌 2 例)								
C _{max} (µg/mL)	901	1080	921	434	950	857	757	943
C _{max} / Dose([µg/mL] / [mg/kg])	37.5	44.8	38.4	18.0	39.6	35.8	31.6	39.3
t _{1/2} (h)	58.5	93.8	72.4	77.6	70.2	64.2	58.6	71.7
AUC _{last} (µg·h/mL)	46100	59100	39700	47100	41500	44300	31600	47000
AUC _{last} /Dose ([µg·h/mL] / [mg/kg])	1920	2460	1650	1965	1730	1850	1320	1960
CL (mL/h/kg)	0.521	0.411	0.620	0.551	0.656	0.543	1.82	0.515
V _{ss} (mL/kg)	40.9	52.9	61.7	66.5	57.2	51.8	79.9	51.4
120/75mg/kg (雌雄各 5 例)								

	4 週		13 週		26 週		39 週	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	2910	3640	2630	2240	3170	—	—	—
$C_{\max} / \text{Dose}$ ($[\mu\text{g/mL}] / [\text{mg/kg}]$)	38.8	48.5	35.1	29.9	42.3	—	—	—
$t_{1/2}$ (h)	206	127	206	110	141	—	—	—
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	216000	229000	172000	154000	168000	—	—	—
$\text{AUC}_{\text{last}} / \text{Dose}$ ($[\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}] / [\text{mg/kg}]$)	2880	3050	2300	2050	2250	—	—	—
CL (mL/h/kg)	0.358	0.347	0.448	0.507	0.457	—	—	—
V_{ss} (mL/kg)	100	59.3	143	77.7	83.8	—	—	—

平均値、—：採血せず、 $C_{\max}$ ：投与開始後 1.1 時間の血清中濃度

血清中本薬濃度は、投与開始後 1.1 時間（投与終了直後）に最高値を示し、 $C_{\max}$ は投与量に比例して上昇した。投与後 168 時間の血清中本薬濃度は $C_{\max}$ の約 1/9～1/4（平均）であり、見かけの $t_{1/2}$ は投与間隔（1 週間）に比べ短いことが示唆された。血清中本薬濃度は、投与 4、13、26 及び 39 週目で類似し、本薬を週 1 回 4 週以上投与しても蓄積せず、投与 4 週目で定常状態に達する、と申請者は説明している。

12/7.5mg/kg 群と 38/24mg/kg 群との比較の結果、AUC は投与量にほぼ比例して上昇し、 $t_{1/2}$ は類似した。一方、上記の二群に比べて、120/75mg/kg 群では AUC/Dose 比及び $t_{1/2}$ は高値を示し、CL は最大約 1/2 低値を示した。また、12/7.5mg/kg 及び 38/24mg/kg 群の V_{ss} は 40.9～79.9mL/kg であり、本薬は血管内に分布することが示唆されたが、120/75mg/kg 群の V_{ss} (59.3～143mL/kg) は上記の二群の値に比べて若干大きかった。120/75mg/kg 群の V_{ss} が高値を示した理由は不明であるが、投与群間の V_{ss} の差に意義があるとは考えられない、と申請者は述べている。

妊娠カニクイザルに妊娠 20 日から 48 日まで本薬を週 1 回静脈内投与し、最終投与後の母動物の血清中本薬濃度が測定された。投与量（初回/2 回目以降）は 12/7.5mg/kg、38/24mg/kg 又は 120/75mg/kg とされた。母動物血清中の本薬の $C_{\max}$ は全用量範囲で投与量に比例して上昇し、また AUC は 12/7.5～38/24mg/kg の用量範囲で投与量比以上に上昇し、38/24～120/75mg/kg では投与量に比例して増加した（下表）。

最終投与後の母動物血清中本薬の PK パラメータ

	12/7.5mg/kg (9 例)	38/24mg/kg (8 例)	120/75mg/kg (7 例)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	258±63.1	776±196	2510±346
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	18,100±8,410	73,700±20,600	213,000±102,000
$t_{1/2}$ (h)	43.7±20.2	93.4±38.8	87.1±36.9

平均値±標準偏差

雌雄のラットに本薬 2.5、10 又は 40mg/kg を週 2 回 4 週間静脈内投与した際の血清中本薬濃度が検討された。その結果、血清中本薬濃度は投与量の増加に従い上昇し、4 週間の試験期間中に本薬の蓄積は認められなかった、と申請者は説明している。

2) 分布

本薬の非臨床試験に適切な動物種であると申請者が説明するカニクイザルにおいて、本薬の組織分布は検討されていない。

妊娠カニクイザルに本薬を 12/7.5、38/24 又は 120/75mg/kg の用法・用量で妊娠 20 日から 48 日まで週 1 回静脈内投与し、最終投与後 24 時間の羊水及び胎児血清中本薬濃度が測定された。羊水中本薬濃度の範囲は 2.49～12.6 $\mu\text{g/mL}$ で、120/75mg 群で最高値を示したものの、投与量に依存して上昇しなかった。胎児血清中本薬濃度は、12/7.5 及び 120/75mg/kg 群でそれぞれ 22.0 及び 24.1 $\mu\text{g/mL}$ であった。最終投与後 24 時間における母動物血清中本

薬濃度に対する羊水中又は胎児血清中本薬濃度の比は 0.3～15%であった。

3) 代謝・排泄

本薬の代謝及び排泄に関する検討について、申請者は、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（平成12年2月22日付医薬審第326号）を参考に、実施しなかったと説明している。

4) 薬物動態学的相互作用の検討

非臨床試験において薬物動態学的相互作用は検討されていない。

5) 緩衝液の異なる製剤の同等性／同質性試験

本薬の製剤開発過程において、緩衝液としてリン酸緩衝生理食塩液を用いる製剤（PBS 製剤）から、グリシン-クエン酸-Tween-緩衝生理食塩液を用いる製剤（GCTS 製剤）に変更されている（2. 品質に関する資料「(5) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）。

雌のカニクイザルに PBS 製剤又は GCTS 製剤として本薬 7.5mg/kg を単回静脈内投与した際の血清中本薬濃度が測定された。血清中本薬濃度から算出した PK パラメータを下表に示す。両製剤の AUC_{inf} 及び C_{max} に有意差は認められなかったことから (Student's t-test: $p>0.05$)、製剤処方の変更はカニクイザルにおける本薬の PK に影響を及ぼさない、と申請者は説明している。

	PBS 製剤	GCTS 製剤
C_{max} (µg/mL)	217 ± 28	211 ± 18
AUC_{last} (µg·h/mL)	8401 ± 1264	8181 ± 952
AUC_{inf} (µg·h/mL)	8570 ± 1289	8315 ± 1055
$t_{1/2}$ (h)	34.9 ± 4.9	33.0 ± 7.0
CL (mL/h/kg)	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1
V_d (mL/kg)	44.6 ± 7.2	43.1 ± 7.3
V_{ss} (mL/kg)	45.2 ± 5.8	45.7 ± 3.3

平均値 ± 標準偏差 (8 例)

6) 免疫原性に関する検討

カニクイザルを用いた反復投与試験（3.2 薬物動態に関する資料「(2) 反復投与」の項参照）における抗セツキシマブ抗体陽性率は 13.6%（3/22 例）であった（機構注：試験報告書では、抗セツキシマブ抗体が持続的に認められた 1 匹のみを陽性例とし、陽性率 4.5%（1/22 例）と記載されているが、本申請資料の概要では、抗セツキシマブ抗体が 1 時点で認められた 1 例及び休薬期間中に認められた 1 匹を併せて抗体陽性率が算出されている。）。このうち 1 例では血清中本薬の見かけの消失時間が約 1 週間から数時間に顕著に短縮したが、他の抗セツキシマブ抗体陽性例では PK への影響は認められなかった。

妊娠カニクイザルを用いた反復投与試験（3.2 薬物動態に関する資料「1) (2) 反復投与」の項参照）では、抗セツキシマブ抗体は 33.3%（12/36 例）に認められたが、本薬の曝露量は、抗セツキシマブ抗体陽性例と同一投与群の陰性例において同程度であった。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、カニクイザルを用いて本薬の組織分布が検討されるべきであったと考えるが、非臨床における本薬の PK は概ね評価されているものとする。

1) カニクイザル反復投与試験における V_{ss} について

機構は、カニクイザル反復投与試験の V_{ss} について（3.2 薬物動態に関する資料「（2）反復投与」の項参照）、用量間の差に意義があるとは考えられないと考察した理由を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

当該試験は1群あたり雌雄各2～5例の検討であり、また、 V_{ss} の個体間変動は大きかった（相対標準偏差は3.6～87.4%）。7.5、25及び75mg/kg群の V_{ss} はそれぞれ49～70、41～78及び59～143mL/kgとばらつきが大きいことから、75mg/kg群の V_{ss} （59～143mL/kg）が7.5及び25mg/kg群に比べ若干大きい値を示したことに意義があるとは考えられなかった。ただし、当該データを基に V_{ss} の用量依存性に関して明らかな結論を下すことはできず、推測の域を出ないものと考えられた。

機構は、提示された反復投与試験成績からは、 V_{ss} の用量間の比較・考察は困難であり、申請者自身が説明するように、 V_{ss} の用量間の差に関する申請者の考察は推測の域を出ないと考える。

2) カニクイザル単回及び反復投与試験におけるCLについて

機構は、カニクイザルの単回及び反復投与試験において、高用量群においてCLの低下が認められた理由について、想定される機序も含めて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

投与量の増加に伴ってCLが低下する現象は、モノクローナル抗体医薬品において広く知られており、標的を介した消失過程の飽和によることが示唆されている。また、抗体の消失には、抗体とその標的分子の結合によって生じるものが含まれることから、カニクイザルにおいて本薬のCLが低下したことは、高用量において本薬とEGFRとの結合が飽和し、標的分子との結合を介した消失が飽和したことを強く示唆している。EGFRに対する本薬の結合は特異的で飽和のある消失メカニズムであり、本薬-EGFR複合体は内在化された後、リソソームで分解される又はEGFRが細胞表層で再利用されることが報告されている（J Clin Pharmacol 2008; 48: 267-278、Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs: Principles and Case Studies in Drug Development Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2006）。

機構は、回答を了承した。

3) カニクイザルを用いて本薬の組織分布を検討しなかった理由について

申請者は、本薬の非臨床の検討において適切な動物種はカニクイザルであると説明している（3.1 薬理試験に関する資料「（1）上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）に対する結合の種特異性」の項参照）。

機構は、カニクイザルを用いて本薬の組織分布を検討しなかった理由を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（平成12年2月22日付医薬審第326号）では、「標識タンパク質を用いた際に、臓器中の放射活性濃度及びオートラジオグラフィーのデータの解釈は、*in vivo*での代謝が速いことや放射標識結合が不安定なことから困難なこともある。」と記載されている。また、担癌ヌードマウスを用いて本薬のマウス型抗体（M225）の分布が検討されているものの（J Natl Cancer Inst 1989; 81: 1616-25）、カニクイザルでは利用可能な腫瘍モデルが確立されていないため、腫瘍組織への分布を検討しなかった。

以上の理由から、カニクイザルを用いた本薬の組織分布を検討する試験を実施しなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬は主に血管内に分布すると考えられ、また、ヒトにおける安全性プロファイルは一定の評価がなされていると考えられることから、現時点で本薬の組織分布を検討する非臨床試

験の実施が必須であるとは考え難い。しかしながら、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(平成12年2月22日付医薬審第326号)でも言及されているように、①適切な動物種における組織分布試験の結果は、臨床使用時の潜在的な毒性発現の予測等において有益であると考えられること、②標識タンパク質を用いた際のデータの解釈が困難となるか否かについては、当該タンパク質の活性及び生物学的性質を非標識体と比較することで予め判断可能と考えられることから、少なくとも本薬の開発段階においては、非標識体と同等の活性及び生物学的性質を有する放射標識体が入手可能か否か等の実施可能性を十分吟味した上で、カニクイザルを用いた本薬の組織分布の評価の可否が判断されるべきであったと考える。

3.3 毒性試験に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 単回静脈内投与試験 (試験番号 HWA2525-101、HWA2525-102、54165)

マウス静脈内投与試験 (投与量 0、300mg/kg、1 群雌雄各 5 例) では、対照群 (0mg/kg 群) の 6/10 例 (試験 3 日目 5 例、16 日目 1 例)、300mg/kg 群の 4/10 例 (試験 3 日目 3 例、16 日目 1 例) が死亡した。また、再試験 (0、282mg/kg、1 群雌雄各 8 例) では、対照群 (0mg/kg 群) の 3/16 例 (すべて試験 16 日目)、282mg/kg 群の 3/16 例 (すべて試験 16 日目) に死亡した。いずれの死亡動物も、一般状態や剖検所見等に異常は認めなかった。

ラット静脈内投与試験 (0、17、50、200mg/kg、1 群雌雄各 15 例) では、50mg/kg 群の雌 1/15 例 (試験 14 日目)、200mg/kg 群の雄 1/15 例 (試験 7 日目) が死亡したが、いずれの死亡動物も一般状態所見、剖検所見等に特記する事項は認められなかった。

マウス及びラットの死亡は、すべて死亡日当日に行われた採血後に認められており、申請者は本薬投与との関連はないと考察している。

以上より、概略の致死量はマウス静脈内投与試験では 282mg/kg 超、ラット静脈内投与試験では 200mg/kg 超と判断されている。

2) 反復静脈内投与試験

(1) ラット 4 週間静脈内投与試験 (試験番号 54167)

ラット 4 週間静脈内投与試験 (0、2.5、10、40mg/kg、1 群雌雄各 15 例) では、本薬は 15 分かけて週 2 回、最長 28 日間 (計 8 回) 静脈内投与された。対照群 (0mg/kg 群) では 2 例、40mg/kg 群では 1 例が瀕死あるいは死亡したが、いずれも本薬との関連はないと考えられ、無毒性量は 40mg/kg/回と判断された。

本試験では、イムノブロット法により抗セツキシマブ抗体が測定され、すべての用量群で抗セツキシマブ抗体が検出された (抗セツキシマブ抗体陽性率: 2.5mg/kg 群 8/32 例、10mg/kg 群 4/30 例、40mg/kg 群 2/30 例)。

なお、動物種の組織切片標本に対する本薬の結合特性が免疫染色法により検討され、カニクイザル及びヒトの組織では本薬の染色像が確認されたが、げっ歯類の組織では染色像が確認されてなかったことを踏まえて (「3.1 薬理試験に関する資料」(1) 上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) に対する結合の種特異性」の項参照)、申請者は、げっ歯類は本薬に反応性を示さず、本薬の毒性評価はカニクイザルが適切な動物種と考え、以降の反復投与毒性試験はカニクイザルで実施されている。

(2) サル 39 週間静脈内投与試験 (試験番号 070-087)

カニクイザル 39 週間静脈内投与試験では、対照群 (0mg/kg 群、雌雄各 5 例)、低用量群 (初回 12mg/kg、2 回目以降 7.5mg/kg、雌雄各 3 例)、中用量群 (初回 38mg/kg、2 回目以降 24mg/kg、雌雄各 3 例)、高用量群 (初回 120mg/kg、2 回目以降 75mg/kg、雌雄各 5 例) が設定された。本薬の用法は週 1 回投与とされ、投与時間は初回は 2 時間かけて、2 回目以降は

1 時間とされた。なお、高用量群の雌では、すべての個体で中等度から重度の皮膚毒性が認められたため、雌のみ投与は 25～28 週目まで一時中止し、全身状態が改善した 29 週から投与が再開された。

高用量群では重度の皮膚毒性に加えて死亡・瀕死動物 5/10 例（5 例の内訳は雄 2 例、雌 3 例）が認められたため、高用量群は雌雄ともに 36 週で投与を終了し、雄 1 例が剖検された。高用量の残り雌雄各 2 例は 9 週間の休薬後、45 週で剖検された。対照群、低用量群及び中用量群は、雌雄それぞれ 3 例を投与 39 週で剖検し、また対照群は雌雄それぞれ 2 例を 6 週間の投与休止後の 45 週に剖検された。

死亡・切迫殺屠例は、摂餌量及び体重減少を伴い一般状態の衰弱等が認められ、本薬投与により誘発された皮膚疾患が原因で潰瘍性皮膚炎や敗血症が死因と考えられた。

生存例での一般状態所見として、皮膚の落屑、発疹、皮膚炎等の皮膚病変、被毛の菲薄化、結膜炎及び眼の痂皮、発赤又は腫脹は直接的な影響、体重減少又は増加抑制、軟便、下痢は二次的な続発性変化として認められた。

血液学的検査ではプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、血液生化学的検査では γ -グルタミルトランスフェラーゼの増加、アルブミンの減少及びアルブミン/グロブリン比の低下が認められた。

剖検で膝窩リンパ節及び腎臓重量の増加、病理組織学的検査で腎臓の慢性間質性炎症等が認められた。また肝臓では、類洞拡張、多巣性壊死が認められ、類洞に細菌が確認された個体もあったことから、これらの所見は細菌感染による二次的反応と考えられた。また、リンパ節、腎臓、骨髄、脾臓に対する影響も、皮膚炎症に伴う細菌感染による二次的反応と考えられた。

休薬後も、血液生化学的パラメータの変化、皮膚病変、膝窩リンパ節肥大・過形成、腎臓の慢性間質性炎症等は完全には回復しなかった。

無毒性量は、低用量（初回 12mg/kg、以降 7.5mg/kg）を週 1 回）未満と判断されている。本試験での抗セツキシマブ抗体測定では、投与期間中に中用量群で 2 例、休薬期間中に高用量群で 1 例の抗セツキシマブ抗体が検出され、陽性率は 13.6%（3/22 例）であった。

3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、ラット小核試験が実施され、遺伝毒性は認められなかった。哺乳動物細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験は EGFR を発現していない細胞を用いることより、本薬の薬理作用から適切な試験系でないと判断され、実施されていない。

4) 生殖発生毒性試験

(1) サル胚・胎児発生への影響に関する試験（試験番号 DN04030）

妊娠カニクイザル生殖発生毒性試験では、対照群（0mg/kg、22 例）、低用量群（初回 12mg/kg、2 回目以降 7.5mg/kg、22 例）、中用量群（38/24mg/kg、22 例）、高用量群（120/75mg/kg、22 例）が設定された。本薬の用法は週 1 回（妊娠 20、27、34、41、48 日）、計 5 回投与とされ、投与時間は初回投与では 2 時間、2 回目以降は 1 時間とされた。

流産、胚・胎児死亡は、対照群では 4/22 例、低用量群では 3/22 例、中用量群では 6/22 例、高用量では 7/22 例に認められた。母動物の一般状態所見として、本薬群で皮膚の落屑等の皮膚病変、眼瞼の腫脹、円背位、掻痒、鼻汁等が認められ、投与期間中及び休薬期間における傷害の程度とその持続時間は、用量依存性が認められた。

母動物では投与期間中の体重減少、摂餌量減少が認められたが、胎児の平均体重、外表異常等は認められず、無毒性量は、母動物の一般毒性については低用量（12/7.5mg/kg）未満とされ、母動物の生殖能及び胎児については中用量及び高用量群で流産又は胚・胎児死亡が認められたことから低用量（12/7.5mg/kg）と判断されている。

本試験での抗セツキシマブ抗体の測定では、用量依存的に増加し高用量（120/75mg/kg）で 40%であったが、投与群間で有意な差はなかった。

なお、本試験では対照群 1 例と初回投与前 2 例で抗セツキシマブ抗体が「偽陽性」として検出されたが、当該動物への誤投与や免疫原性検査での測定操作上のミスはなかったこと、及び試験の信頼性で問題となる事項は認められなかったことを申請者は確認していると説明している。したがって、対照や初回投与前に「偽陽性」と判定された個体が認められているが、抗体検査の判定基準を検出限界付近まで可能な限り低く設定されたことに起因する可能性もあることから、本試験から得られた本薬の生殖発生毒性、並びに母動物及び胎児への曝露評価には影響を及ぼさないと考えられている。

当該試験で、流産及び胚・胎児死亡が認められたことから、本薬の妊婦への適用は不適切と考えられ、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

(2) その他

サル 39 週間静脈内投与試験（試験番号 070-087）において、精子検査やテストステロン測定及び性周期について検討された。雄動物では、本薬投与による変化は認められなかった。また、雌動物では、不整月経又は無月経がみられ、性周期が障害されることが示されたが、投与前の性周期は未検討なため、本薬との関連は不明とされている。

5) 局所刺激性試験（試験番号 T15386、T15509、T15510、T16015）

ウサギを用いて 3 種のリン酸緩衝生理食塩液製剤（IS、CS-US 及び PS6）とグリシン-クエン酸-Tween-緩衝生理食塩液製剤を同じ試験デザイン（静脈内、動脈内、静脈周囲、筋肉内、皮下投与）で局所刺激性が検討された。その結果、リン酸緩衝生理食塩液製剤の一部で耳の発赤、静脈拡張が認められたが、実生産製剤であるグリシン-クエン酸-Tween-緩衝生理食塩液製剤での忍容性は良好であった。いずれも全身毒性は認められなかった。

<機構における審査の概要>

機構は、皮膚等に発現した病変と、他の組織における病変との関連性について説明を求めた。

申請者は、本薬の免疫組織化学的検討（試験番号 PAI IM748）において、カニクイザル由来の角化及び非角化上皮（皮膚の表皮組織、扁桃粘膜、食道粘膜等）の EGFR に本薬が結合していることが示された。また、これらの組織では程度の違いはあるものの、サル 39 週間静脈内投与試験において皮膚や粘膜に何らかの変化が認められ、本薬の毒性標的器官と考えられた。一方、同試験において他の組織（唾液腺、肝臓）においても本薬の結合が認められたが、これらの器官の病理組織学的検査では本薬の EGFR シグナル伝達阻害を介した直接的な変化は観察されなかった。また、皮膚病変を認めた動物では、膝窩リンパ節の肥大等、炎症性変化による反応と考えられる所見が認められた。加えて、リンパ節、肝臓、腎臓、骨髄及び脾臓において感染による所見や、肝臓及び腎臓において黄色ブドウ球菌が検出された事実からも二次的な所見と考えられた。

以上のことから、毒性試験において表層上皮（皮膚及び粘膜）が、本薬の毒性標的器官として認識され、それ以外の臓器器官については、皮膚等の損傷に伴う感染による二次的反応と考えられる。

機構は、本薬の毒性評価において、免疫学的検討からヒト組織と同様な陽性反応が見られたカニクイザルを試験に用いたことは妥当と考える。また、カニクイザルで認められた毒性は、本薬の薬理作用（EGFR）の発現と一致し、それを上回る全身性への影響は低いと考えられた。

4. 臨床試験に関する資料

4.1 生物薬剤学及び関連する分析法に関する資料

<提出された資料の概略>

1) セツキシマブの定量法

ヒト血清中のセツキシマブの定量は、①表面プラズモン共鳴（SPR）法、又は②EGFR 細胞外ドメイン若しくは精製 EGFR と HRP 標識ウサギ抗ヒト IgG を用いた ELISA 法により行われた。

2) 抗セツキシマブ抗体の定量法

ヒト血清中の抗セツキシマブ抗体（HACA）の定量は、double antigen radiometric assay 法又は ELISA 法により行われた。なお、これらの測定法は、試料中の遊離セツキシマブによる影響を受けると考えられるため、試料中セツキシマブ濃度も併せて測定された。

3) EGFR の検査法

すべての臨床試験において、海外で市販されているEGFR検査キット（DakoCytomation社製、EGFR pharmDx™）を用いて、被験者から得られた腫瘍組織におけるEGFR発現の有無が確認された。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

ヒトにおける本薬のPKは、固形癌患者を対象とした国内外の臨床試験において、本薬単独投与又は塩酸イリノテカンとの併用投与について検討された。なお、イリノテカン以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与における本薬のPKに関する資料が、参考資料として提出された。

1) 単独投与

(1) 国内第 I 相試験（試験番号 EMR62202-026）

EGFR 陽性の固形癌患者 30 例を対象に、本薬を週 1 回静脈内投与した際の血清中本薬濃度が検討された。用量は、初回投与/2 回目以降の投与でそれぞれ 100/100、250/250、400/250 又は 500/250mg/m²（以上、2 回目投与は 15 日目）若しくは 400/250mg/m²（2 回目投与は 8 日目）とされ、初回及び 2 回目以降それぞれ 120 分及び 60 分かけて投与された。本薬初回投与後の PK パラメータを下表に示す。

投与量 (mg/m ²)	100	250	400	500	400*
C _{max} (µg/mL)	49 ± 8.5	157 ± 31.9	287 ± 37.9	397 ± 83.6	298 ± 30.5
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	3469 ± 583	12132 ± 2300	25823 ± 6525	34817 ± 11498	29213 ± 6431
t _{1/2} (h)	54 ± 17	74 ± 12	101 ± 31	111 ± 19	106 ± 24
CL (L/h/m ²)	0.029 ± 0.005	0.021 ± 0.004	0.016 ± 0.005	0.017 ± 0.009	0.014 ± 0.003
V _{ss} (L/m ²)	2.22 ± 0.47	2.42 ± 0.37	2.14 ± 0.38	2.22 ± 0.44	2.08 ± 0.40

平均値±標準偏差（6 例）、*2 回目投与が 8 日目に実施されたコホート

投与量と C_{max} 及び AUC_{0-∞}との間に線形性が認められた（機構注：AUC_{0-∞}は用量に比例した上昇ではないと考える。）。CL は 100～250mg/m² では用量の上昇に伴い低下し、400mg/m² 以上の用量では一定であった。V_{ss} は用量に依存した変化を示さず、血管容積と同程度であった。

(2) 海外第 I 相試験（試験番号CA225-004）

EGFR陽性の固形癌患者40例（PK解析対象は39例）を対象に、本薬を静脈内投与した際の血清中本薬濃度が検討された。用法・用量は、50、100、250、400又は500mg/m²を120分以上かけて静脈内投与し、21日間休薬後、250mg/m²を週1回60分以上かけて静脈内投与することとされた。本薬初回投与後のPKパラメータを下表に示す。

投与量 (mg/m ²)	50	100	250*	400	500
C _{max} (µg/mL)	19.9 ± 8.1	54.7 ± 22.6	122.8 ± 26.7	210.8 ± 56.6	268.4 ± 78.4
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	795 ± 443	2377 ± 874	10388 ± 4231	19508 ± 6795	34052 ± 15128
t _{1/2} (h)	28 ± 8	40 ± 13	58 ± 16	73 ± 14	145 ± 86

投与量 (mg/m ²)	50	100	250*	400	500
CL (L/h/m ²)	0.084 ± 0.045	0.047 ± 0.020	0.028 ± 0.014	0.022 ± 0.006	0.018 ± 0.009
V _{ss} (L/m ²)	3.1 ± 1.1	2.5 ± 0.9	2.6 ± 0.8	2.7 ± 0.5	3.0 ± 0.4

平均値±標準偏差 (8例、* : 7例)

血清中本薬濃度は投与開始後約3時間でC_{max}に達した後、徐々に低下した。C_{max}は用量比より僅かに高く上昇し、AUC_{0-∞}は用量比以上に上昇した。CLは50～500mg/m²において用量の上昇に伴い約1/4に低下した。V_{ss}は用量に依存した変化を示さず、また、本薬の細胞外間隙への分布は少ないと考えられた、と申請者は説明している。

(3) 海外第 I 相試験 (試験番号CA225-005)

EGFR陽性の固形癌患者39例 (PK解析対象は34例) を対象に、CA225-004試験と同一の用法・用量にて本薬を静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。また、各被験者の正常皮膚及び腫瘍組織を試料とし、定量的な免疫組織化学法により、EGFR、活性化EGFR (p-EGFR)、細胞周期マーカー (Ki67、p27) 及びシグナル伝達マーカー [MAPK及び活性化MAPK (p-MAPK)] が検討された。本薬初回投与後のPKパラメータを下表に示す。

投与量 (mg/m ²)	50	100	250	400*	500
C _{max} (μg/mL)	22.8 ± 2.1	48.5 ± 7.4	143.4 ± 19.2	228.9 ± 65.3	245.6 ± 63.1
AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	858 ± 271	3038 ± 655	11812 ± 3656	24620 ± 9555	24740 ± 8259
t _{1/2} (h)	26 ± 7	45 ± 11	68 ± 12	98 ± 21	95 ± 24
CL (L/h/m ²)	0.066 ± 0.030	0.034 ± 0.008	0.023 ± 0.006	0.019 ± 0.010	0.022 ± 0.008
V _{ss} (L/m ²)	2.4 ± 0.3	2.2 ± 0.4	2.2 ± 0.3	2.7 ± 1.2	3.1 ± 0.7

平均値±標準偏差 (7例、* : 6例)

C_{max}は400mg/m²まで用量に比例して上昇し、500mg/m²では400mg/m²と同程度であった。AUC_{0-∞}は400mg/m²まで用量比以上に上昇し、500mg/m²では400mg/m²と同程度であった。CLは100～500mg/m²において同程度であった。50mg/m²のCLが他の用量に比べて高値を示した点について、申請者は、50mg/m²投与例において投与96時間以降、定量可能な試料が得られなかったことによると説明している。

また、薬力学的検討結果は以下のとおりであった。

- ・ EGFR タンパクレベルは、250～500mg/m²においてベースライン時より低下し、その低下は 400mg/m² で最も大きかった。一方、50 及び 100mg/m² では、EGFR タンパクレベルは僅かに上昇した。
- ・ 皮膚及び腫瘍組織のシグナル伝達及び細胞周期マーカーに及ぼす本薬単回投与の薬力学的効果は変動が大きく、結論は得られなかった。
- ・ 薬力学的効果において、皮膚と腫瘍組織との間に明らかな相関は認められなかった。

2) イリノテカン併用投与

(1) 海外第 I 相試験 (試験番号EMR62202-012)

EGFR陽性の固形癌患者14例 (PK解析対象は13例) を対象に、本薬とイリノテカンを経口投与した際の血清中本薬濃度、イリノテカンとその代謝物 (活性代謝物SN-38及びそのグルクロン酸抱合体SN-38G) の血漿中濃度が検討された。被験者は以下の2群に割り付けられた。

	1週目	2週目	3週目	4週目
A群 : 6例	塩酸イリノテカン 350mg/m ²	本薬400mg/m ²	本薬250mg/m ²	塩酸イリノテカン 350mg/m ² 本薬250mg/m ²
B群 : 8例 (PK解析対象は7例)	本薬400mg/m ²	本薬250mg/m ²	本薬250mg/m ²	本薬250mg/m ² 塩酸イリノテカン

				350mg/m ²
--	--	--	--	----------------------

1 及び 4 週目の本薬及びイリノテカンの PK パラメータ（下表）より、両薬剤の薬物動態学的相互作用は認められなかった。

		イリノテカン（6 例）			本薬（7 例）		
		1 週目 （単独）	4 週目 （本薬併用）	4 週目/1 週目 （%）*	3 週目 （単独）	4 週目 （イリノテカン併用）	4 週目/3 週目 （%）*
C _{max} （ng/mL）	平均値（SD）	8129（2882）	6783（1293）	90（29）	153（38）	162（43）	106（11）
	中央値	7071	6474	87	138	168	104
	範囲	5150～13407	5095～8799	48～127	112～225	115～225	87～122
AUC _{0-t} （ng・h/mL）	平均値（SD）	42792（22277）	39051（16852）	96（22）	13039（4783）	14923（5029）	117（14）
	中央値	33064	37598	97	12874	16183	118
	範囲	24651～77637	20366～69746	65～126	6234～19019	8918～22386	102～143
AUC _{0-∞} （ng・h/mL）	平均値（SD）	44243（23683）	40394（18365）	96（21）	—	—	—
	中央値	33857	38251	98	—	—	—
	範囲	24820～80875	20515～74046	64～123	—	—	—
t _{1/2} （h）	平均値（SD）	9.8（2.6）	9.8（2.0）	102（16）	119（42）	117（32）	107（38）
	中央値	9.9	9.4	102	100	106	103
	範囲	6.8～12.9	6.9～12.4	75～124	82～188	85～173	51～167
CL （L/h/m ² ）	平均値（SD）	9.7（4.2）	10.0（4.3）	107（26）	0.020（0.006）	0.018（0.007）	91（8）
	中央値	10.4	9.2	99	0.019	0.015	92
	範囲	4.3～14.1	4.4～17.1	81～151	0.013～0.027	0.011～0.028	80～103
V _{ss} （L/m ² ）	平均値（SD）	83（21）	85（15）	106（21）	2.07（0.55）	1.89（0.55）	92（13）
	中央値	82	84	109	1.95	1.89	93
	範囲	57～117	68～105	71～130	1.33～2.82	1.11～2.48	67～106

*患者毎の比の平均値、SD: 標準偏差

また、イリノテカンの代謝物の PK について、申請者は以下のように説明している。

SN-38 については濃度測定されたサンプル数が少なく、多くの試料が定量限界付近であったために未変化体に比べてばらつきが大きかったことから、信頼できる解析結果が得られなかったが、本薬は SN-38 の PK に顕著な影響を及ぼさないと考えられた。また、SN-38G については分析法の再現性が不十分であったことから、PK 解析に含めなかった。

3) 母集団薬物動態解析

(1) 結腸・直腸癌等の癌腫を対象とした母集団薬物動態（試験番号RAIMC00100）

結腸・直腸癌等を対象とした 19 の臨床試験の血清中本薬濃度（906 例、8388 点）に基づき、母集団薬物動態（PPK）解析が実施された。年齢、性別、人種、体重、体表面積、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）、アルブミン、ビリルビン、ALT、AST、併用療法、肝機能、腎機能、腫瘍縮小効果（治験責任医師判定、独立委員会判定）、皮膚発疹及び EGFR 染色強度等を共変量として検討した結果、本薬の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼす共変量は認められなかった。なお、本薬の CL は男性に比べて女性で約 27%低下することが示唆されたが、この違いはデータのばらつきの範囲内であり、臨床的に意味のある変化ではないと考えられ、性別に基づく用量調節は必要ないと申請者は説明している。

(2) 頭頸部癌を対象とした母集団薬物動態（試験番号RAIMC625004）

頭頸部癌を対象とした 9 つの臨床試験の本薬濃度（446 例、2866 点）に基づき、PPK 解析が実施された。年齢、性別、体重、体表面積、CL_{cr}、ビリルビン、ALT、AST、併用療法、肝機能、腎機能、EGFR 染色強度及び本薬製造工程が共変量として検討された結果、体表面積は CL 及び V₁（中心コンパートメントの分布容積）に対して、また、本薬製造工程は CL に対して影響を及ぼす共変量であったが、いずれも臨床的に意味のある変化では

ないと考えられる、と申請者は説明している。

なお、参考資料として、本薬単独投与、抗悪性腫瘍剤又は放射線療法と併用投与した海外臨床試験成績が提出された。

参考資料を含めた複数の海外臨床試験成績を併せた本薬初回投与時のPKパラメータ（下表）について、申請者は以下のように考察している。

- ・ 投与量と平均 C_{max} との間に線形性（ $r^2=0.98$ ）が認められた。
- ・ 平均 $AUC_{0-\infty}$ は20~100 mg/m^2 では用量比以上に上昇し、非線形性を示した。
- ・ CLは200 mg/m^2 以下では用量の上昇に伴って低下し、200 mg/m^2 以上の用量ではほぼ一定であった。
- ・ 平均 V_{ss} は投与量に依存して変化せず、血管容積と同程度であった。

		20 mg/m^2	50 mg/m^2	100 mg/m^2	200 mg/m^2	250 mg/m^2	300 mg/m^2	400 mg/m^2	500 mg/m^2
C_{max} ($\mu g/mL$)	例数	13	28	56	14	14	4	89	24
	平均値	8.69	21.79	47.79	102.36	133.10	133.25	193.80	275.71
	標準偏差	4.19	5.14	13.61	29.37	24.77	47.66	47.30	79.85
	中央値	9.00	22.00	46.52	102.00	130.76	132.00	191.00	257.28
	範囲	3.00~19.00	10.38~32.63	17.00~104.11	53.00~167.00	81.16~170.17	79.00~190.00	92.00~327.03	155.37~498.00
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu g \cdot h/mL$)	例数	10	27	52	14	14	4	87	23
	平均値	343	982	2885	9923	11100	16311	20493	30820
	標準偏差	228	436	1046	3226	3870	3786	7564	12174
	中央値	257	958	2839	9578	9966	17295	19028	27452
	範囲	133~866	333~1929	1144~7522	4683~17015	4504~18477	11265~19388	9412~48039	13858~57118
$t_{1/2}$ (h)	例数	10	27	52	14	14	4	87	23
	平均値	33.27	31.45	44.76	79.83	62.70	90.45	91.12	116.73
	標準偏差	29.18	9.83	12.42	19.63	14.50	13.75	31.61	66.00
	中央値	21.39	32.71	42.96	76.26	59.05	88.22	84.16	98.80
	範囲	14.74~106.66	12.20~57.91	21.50~95.26	51.19~117.53	46.30~90.30	77.28~108.07	41.39~213.38	33.58~330.00
CL ($L/h/m^2$)	例数	10	27	52	14	14	4	87	23
	平均値	0.079	0.063	0.039	0.020	0.026	0.019	0.022	0.019
	標準偏差	0.039	0.033	0.015	0.010	0.011	0.005	0.008	0.008
	中央値	0.078	0.052	0.034	0.020	0.025	0.018	0.021	0.018
	範囲	0.023~0.150	0.026~0.150	0.013~0.087	0.000~0.042	0.014~0.055	0.015~0.027	0.008~0.042	0.009~0.036
V_{ss} (L/m^2)	例数	10	27	52	14	14	4	87	23
	平均値	2.81	2.61	2.48	2.31	2.40	2.52	2.78	2.76
	標準偏差	1.09	0.84	0.87	1.05	0.58	0.49	0.81	0.70
	中央値	2.42	2.32	2.31	2.33	2.30	2.66	2.57	2.80
	範囲	1.87~5.09	1.69~5.20	1.51~5.95	0.00~5.05	1.70~4.20	1.82~2.93	1.18~6.19	1.52~4.20

4) 薬力学的検討

海外臨床試験（CA225-005、IMCL CP02-9608 及び EMR62202-028 試験）において、本薬の薬力学的検討が実施された。なお、CA225-005 試験における検討結果は「1) (3) 海外第 I 相試験」の項に記載した。

(1) 海外第 I 相試験（試験番号IMCL CP02-9608、参考資料）

EGFR陽性の頭頸部癌患者12例を対象に、本薬とシスプラチン（CDDP）を併用した際のEGFR結合及び機能が検討された。用法・用量は、本薬を初回/2回目以降の投与で100/100、400/250又は500/250 mg/m^2 毎週静脈内投与し、CDDPを3週毎に1回100 mg/m^2 静脈内投与することとされ、腫瘍組織が投与前、本薬初回投与後24時間及び3回目投与前24時間に採取された。その結果、本薬によるEGFRの飽和は投与量に依存し、結合率は10~95%であった。ま

た、EGFRチロシンキナーゼ活性は100/100mg/m²群の2/3例で検出限界以下に低下しており、機能的に飽和していると申請者は考察している。

(2) 海外第 I 相試験 (試験番号EMR 62 202-028、参考資料)

EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者 49 例を対象に、本薬を初回/2 回目以降の投与で 400/250、250/250 又は 350/350mg/m² 静脈内投与し、皮膚生検 (49 例) を投与前、1、3 及び 6 週目に、腫瘍生検 (3 例) を投与前及び 6 週目に実施された。皮膚及び腫瘍試料において、EGFR、p-EGFR、MAPK、p-MAPK、p-Stat3、p27^{kip1}、Ki67、VEGF 及びアポトーシスマーカー (Bcl2、BclXl、cleaved caspase-3) が解析され、腫瘍試料については上記に加えて、p-Akt、PTEN も解析された。

p-EGFR 及び p-MAPK は 1 週目以降減少したが、p-Stat3 は 6 週目に増加した。皮膚試料においては、その他のマーカーに有意な変動は観察されず、VEGF 及びアポトーシスマーカーは非常に低レベルで変化を評価できなかった。腫瘍試料は 3 例と少なく、本薬治療との相関性を検討できなかった。当該薬力学マーカーと皮膚発疹又は腫瘍応答との相関を示す成績は得られなかった。

以上の薬力学的検討結果は患者数が比較的少なく、探索的な検討であったため、データは慎重に解釈しなければならない、と申請者は説明している。

5) 抗セツキシマブ抗体

抗セツキシマブ抗体 (HACA) の発現は、本薬が複数回投与された試験で投与開始前と投与後の試料を有する 1,553 例において検討された。その結果、HACA 発現率は 3.3% (51/1,553 例) であり、申請用量 (初回/2 回目投与で 400/250mg/m²) で実施された臨床試験では 2.9% であった。化学療法又は放射線療法との併用が HACA 発現に及ぼす影響は認められなかった。

HACA 陽性例の 2 例にアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現したが、HACA の発現と相関しなかった。

抗セツキシマブ応答が明らかに亢進した 2 例 (IMCL CP02-9503 試験、症例番号 003104 及び 001106、HACA 最高値はそれぞれ 4,670 及び 6,516ng/mL) について、本薬の生物活性に対する HACA の中和能力が評価された。その結果、当該症例の血清と本薬をインキュベートした際の細胞増殖阻害活性は本薬単独添加と同程度であったことから、当該症例で認められた HACA は本薬の EGFR 結合能に干渉せず、中和抗体でないことが示唆された、と申請者は説明している。

一方、HACA が血清中本薬の PK に影響を及ぼす可能性が検討された結果、HACA が認められた 51 例中 2 例 (IMCL CP02-9923 試験：症例番号 035728、IMCL CP02-9608 試験：症例番号 001102) において、HACA 活性の上昇に伴い、血清中本薬濃度は低下した。このうち 1 例 (症例番号 035728) については、①予測されたトラフ濃度 (約 60µg/mL) への到達時間の遅延がみられていること、②本薬濃度の低下は当該試験における変動範囲内であったこと、③HACA レベルは陽性閾値を僅かに超えた程度であったことから、本薬濃度の低下は HACA のみが原因ではない可能性がある、と申請者は説明している。また、もう 1 例 (症例番号 001102、投与量は 100mg/m²) では、中程度の HACA (227~340ng/mL) が認められ、HACA 発現後の本薬の C_{max} は HACA 発現前値の約 33% であり、本薬治療に対して腫瘍縮小効果を示さなかった。

6) 薬物動態学的相互作用

併用した化学療法及び放射線療法が本薬の PK に影響を及ぼす可能性が、PPK 解析法を用いて評価された。その結果、イリノテカン、CDDP、カルボプラチン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、パクリタキセル又はフルオロウラシル (5-FU) の併用は本薬の PK に影響を及ぼさないことが示された、と申請者は説明している。

7) 日本人と欧米人の PK に関する申請者による考察

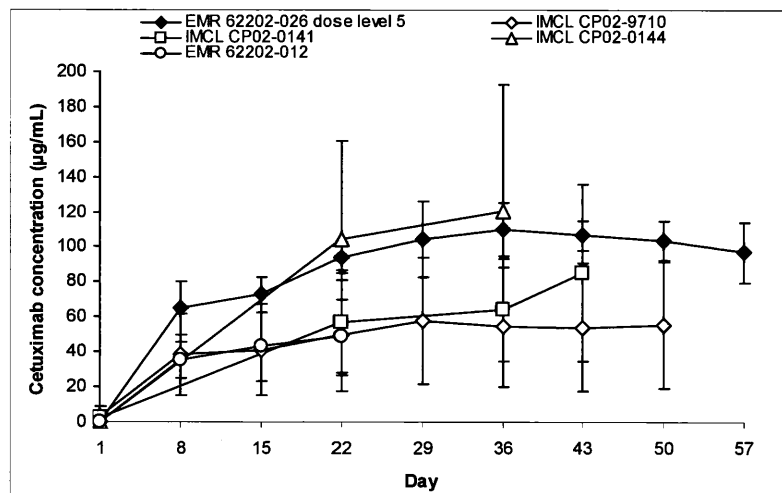
本薬単独投与後の血清中本薬の平均 C_{max} は、100及び250mg/m²では日本人と欧米人とで類似し、400及び500mg/m²では欧米人に比べて日本人で僅かに高かった。両民族の平均 $AUC_{0-\infty}$ はいずれの用量においても同程度であった。 $t_{1/2}$ 及びCLは両民族で類似し、ともに投与量に依存した変化が認められた。 V_{ss} は投与量の影響を受けず、両民族ともに本薬は主に血管内に分布すると考えられた。また、日本人及び欧米人の安全性プロファイルは類似していることから、申請された初回用量400mg/m²を投与した際に日本人の C_{max} が若干高値を示したが、安全性の問題を増大させることはないと考えられる。

日本人及び欧米人における初回投与時のPKパラメータの比

	日本人 (EMR62202-026試験) / 欧米人 (CA225-004及び-005試験) の平均値の比 (%)				
投与量 (mg/m ²)	100	250	400	500	400*
C_{max} (µg/mL)	94.6	117.9	131.4	153.9	136.2
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	129.2	109.3	119.0	117.2	134.6
$t_{1/2}$ (h)	128.3	117.9	120.6	91.3	126.2
CL (L/h/m ²)	70.7	80.8	76.2	85.0	66.7
V_{ss} (L/m ²)	92.9	100.8	79.0	72.3	76.8

* EMR62202-026試験において、2回目投与が8日目に実施されたコホート

本薬を申請用法・用量 (400mg/m²初回投与後、250mg/m²週1回投与) にて投与した際の平均トラフ濃度は、日本人及び欧米人で類似していた (下図)。



平均値±標準偏差、EMR62202-026 投与量レベル5: 日本人、EMR62202-012及びIMCL CP02-9710、-0141、-0144: 欧米人

<機構における審査の概要>

1) 国内外の臨床試験における本薬の PK について

申請された初回用量 (400mg/m²) における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、欧米人に比べて日本人で高値を示している (4.2 臨床薬理に関する資料「7) 日本人と欧米人の PK に関する申請者による考察」の項参照)。

機構は、欧米人及び日本人における本薬初回投与後の安全性を比較し、日本人患者において、本薬投与開始後初期に留意すべき点について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

国内試験 (EMR62202-026 試験) 及び海外試験 (CA225-004 及び CA225-005 試験) にて初回用量 400mg/m² の用量レベルに登録された被験者において、本薬初回投与後1週間に観察された有害事象を集計した [下表参照。本薬2回目投与日が試験間で異なっているため (国内試験: 8 又は 15 日目、海外試験: 21 日目)、投与後1週間までを解析対象とした。]。なお、

海外試験では加療を要しない臨床検査値異常及び重篤な有害事象以外の臨床検査値異常は含めず、国内臨床試験では Grade 2 以下の臨床検査値異常は有害事象としなかった。当該 3 試験における人口統計学的特性は類似していた。

		EMR62202-026 試験 (12 例)		CA225-004 試験 (8 例)		CA225-005 試験 (8 例)	
		例数	%	例数	%	例数	%
Pts with any AEs	有害事象	12	100	5	63	8	100
Pts with any drug-related AEs	本薬に関連のある有害事象	11	92	4	50	8	100
Grade 3/4 AEs	Grade 3/4 の有害事象	0	0	2	25	4	50
Serious AEs (SAEs)	重篤な有害事象	0	0	0	0	4	50
Nausea	嘔気	0	0	0	0	2	25
Vomiting	嘔吐	2	17	0	0	1	13
Diarrhea	下痢	2	17	1	13	1	13
Stomach discomfort	胃不快感	2	17	0	0	0	0
Chelitis	口唇炎	2	17	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	10	83	1	13	2	25
Chills	悪寒	0	0	1	13	1	13
Fatigue	疲労	2	17	0	0	0	0
Asthenia	無力症	0	0	3	38	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	8	0	0	0	0
Anorexia	食欲不振	1	8	0	0	0	0
Headache	頭痛	5	42	2	25	4	50
Lethargy	嗜眠	4	33	0	0	0	0
Dyspnea	呼吸困難	1	8	1	13	1	13
Cough Increased	咳嗽増加	0	0	1	13	0	0
Dermatitis acneform	ざ瘡様皮膚炎	7	58	0	0	0	0
Rash	発疹	3	25	1	13	2	25
Maculopapular Rash	斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1	13
Acne	ざ瘡	0	0	0	0	1	13
Pruritus	そう痒症	1	8	0	0	1	13
Allergic Reaction	アレルギー反応	0	0	1	13	2	25
Rhinitis	鼻炎	0	0	0	0	1	13
Abdominal Pain	腹痛	0	0	1	13	0	0
Back Pain	背部痛	0	0	1	13	0	0
Chest Pain	胸痛	0	0	0	0	1	13
Neck Pain	頸部痛	0	0	0	0	1	13
Sweating	発汗	0	0	0	0	1	13
Infection	感染	0	0	1	13	0	0
Phlebitis	静脈炎	0	0	0	0	1	13

本薬初回投与後 1 週間に認められた有害事象及び本薬に関連する有害事象の発現頻度は、国内試験及び海外 CA225-005 試験では類似したが、海外 CA225-004 試験では他の 2 試験と比べて低かった。国内試験における有害事象は原疾患や本薬投与において典型的なものであり、既知の安全性プロファイルと一致していた。発熱の発現頻度が海外試験に比べて国内試験で高かった理由は、国内試験では初回投与後 3 週間入院するよう規定されており、外来で実施された海外試験より高頻度にモニタリングされたことによると考えられる。

以上より、海外試験と比べて、国内試験で有害事象の発現頻度の上昇及び重症化はなく、日本人患者においても、海外で留意すべき点を考慮した使用が妥当と考える。なお、本薬 250mg/m² 投与時の曝露量は日本人と欧米人で類似していることから、申請用法・用量（400mg/m² 投与後、250mg/m² の週 1 回投与）における本薬の曝露量は日本人と欧米人とで類似すると考える。

機構は、以下のように考える。

提示された国内外の臨床試験の症例数は少なく、試験間の有害事象の発現に関する比較・考察には限界があることから、欧米人に比べて日本人で本薬曝露量が高値を示した 400mg/m² 投与初期の安全性については、全例調査方式による製造販売後調査において慎重な検討を行う必要があると考える。また、上記の 3 試験では、日本人においてのみ特に注意を要する有害事象は示されていないと考えるが、発熱の発現頻度の国内外の差異がモニタリングの頻度の違いによるものかは不明であり、当該事象の発現に留意すべきと考える。

2) HACA が本薬の PK に及ぼす影響について

機構は、HACA 陽性例と陰性例における本薬の血清中濃度推移、PK パラメータを比較し、HACA が本薬の PK へ及ぼす影響について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

HACA 存在下又は非存在下での本薬の PK パラメータを、母集団薬物動態データベースを用いて推定した結果（下表参照）、本薬の PK は HACA の存在によって変化しないと判断した。

欧米人結腸・直腸癌患者の PPK 解析により得られた PK パラメータ

		V2 (L)	V1 (L)	V _{max} (μg/h)	K _m (ng/mL)	intrinsic CL (L/h)
HACA 陰性 (878 例)	最小値	0.839	0.798	1.788	9.321	0.0151
	平均値	4.557	4.027	5.001	95.420	0.0596
	中央値	4.495	4.153	5.191	86.932	0.0589
	最大値	14.702	11.667	12.128	747.670	0.309
HACA 陽性 (28 例)	最小値	2.586	1.984	2.813	21.687	0.0232
	平均値	4.602	4.020	5.176	100.083	0.0597
	中央値	4.509	4.149	5.367	85.349	0.0559
	最大値	10.376	4.895	9.109	397.890	0.1297

欧米人頭頸部癌患者の PPK 解析により得られた PK パラメータ

		CL (L/h)	V1 (L)	V2 (L)
HACA 陰性 (133 例)	最小値	0.0143	2.646	1.247
	平均値	0.0354	3.701	1.912
	中央値	0.0356	3.687	1.822
	最大値	0.0595	5.120	10.148
HACA 陽性 (13 例)	最小値	0.0251	2.780	1.223
	平均値	0.0391	3.772	1.657
	中央値	0.0384	3.652	1.736
	最大値	0.0643	5.404	1.925

また、HACA 陽性前後の血清中本薬濃度が測定された 10 例のトラフ濃度の結果からは、HACA 陽性前後で血清中本薬濃度に一定の変化は認められなかった。

なお、本薬の PK は試験間で類似したこと、HACA 陽性例と陰性例の多くで複数バッチの本薬が投与されていること、及び HACA 陽性例は様々な臨床試験、患者集団、対象癌腫及び併用療法で観察されことから、試験間で HACA 発現頻度が異なった原因は特定できない種々の要因によるもので、本薬の特定のロットとの関連はないと考える。

機構は、HACA による本薬の中和が検討された IMCL CP02-9503 試験の 2 例（4.2 臨床薬理に関する資料「4）抗セツキシマブ抗体」の項参照）以外に、HACA による本薬の中和が検討されていないか説明を求め、申請者は以下のように回答した。

中和試験に用いた大腸癌 DiFi 細胞は本薬に感受性が高いため、中和試験実施の可否は主に血清中本薬濃度に依存している。血清中本薬濃度を試験系に影響しない 2nmol/L 未満に高倍率で希釈する必要があるため、HACA 濃度が 1,000ng/mL 以上の試料のみ中和試験が実施可能であり、IMCL CP02-9503 試験の 2 例以外に 1 例（IMCL CP02-9813 試験、症例番号

061-321) の試料が対象とされた。IMCL CP02-9813 試験の 1 例の試料では、本薬の抗増殖活性が部分的に消失し、本症例の HACA は中和能力を有している可能性が示された。なお、本症例の腫瘍縮小効果は「安定」(機構注:「SD」)と判定され、本症例の HACA の中和能力は臨床転帰に対しては限定的な影響である可能性が示された。

機構は、以下のように考える。

HACA 発現後に本薬濃度が大きく低下し、本薬の腫瘍縮小効果が得られなかった症例も認められているが(4.2 臨床薬理に関する資料「4) 抗セツキシマブ抗体」の項参照)、当該症例では、申請用量よりも低い 100mg/m² が投与されており、本薬の腫瘍縮小効果が認められなかった理由は HACA によるものか否か結論できないと考える。PPK 解析等の結果において、HACA 陽性による本薬 PK の著しい変化は認められていないと考えるものの、一部の試料において検討された中和試験の結果、本薬に対する中和能力を有する HACA の発現も示唆されていることから、HACA の発現と有効性との関係については必ずしも明確な情報は得られていないと考える。

機構は、製造販売後において、医療機関から HACA 測定の依頼があった場合の対応について申請者に照会中である。

3) 薬物動態学的相互作用について

機構は、日本人患者において本薬と併用される可能性の高い抗悪性腫瘍剤との薬物動態学的相互作用の可能性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

今般の承認申請は、治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした単独投与及びイリノテカンとの併用投与であり、イリノテカン以外の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用投与は想定していないため、イリノテカン以外の抗悪性腫瘍剤と本薬を併用した場合の薬物動態学的相互作用の検討は、現在予定していない。日本人患者において、本薬とイリノテカンとの薬物動態学的相互作用は検討しなかったが、欧米人患者に本薬とイリノテカン併用投与した際、本薬とイリノテカンの PK は単独投与時と大きく異ならなかったこと(「2) イリノテカン併用投与」の項参照)、及び本薬の PK プロファイル及び安全性プロファイルは日本人患者と欧米人患者で類似していたことから、日本人患者においても本薬とイリノテカンとの薬物動態学的相互作用の可能性は低いと考える。

なお、本薬とイリノテカンとの薬物動態学的相互作用を検討した海外臨床試験(EMR62202-012試験)では、代謝物 SN-38 及び SN-38G の PK については評価できなかったが(4.2 臨床薬理に関する試験成績「2) イリノテカン併用投与」の項参照)、モノクローナル抗体である本薬はイリノテカンの代謝に関与する酵素を阻害しないため、イリノテカンとの薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、これまでに提出された臨床試験成績より、本薬とイリノテカンとの明らかな薬物動態学的相互作用は想定し難いと考ええる。ただし、本薬の有効性に関する臨床試験成績より、現時点では本薬の単独投与のみが推奨されると考えられるが(「4.3 臨床的有效性及び安全性に関する資料「2) 有効性について」の項参照)、本薬と FOLFIRI 等の他の抗悪性腫瘍剤(イリノテカンを含む)との併用にあたっては、本薬の有効性に関する臨床試験成績を十分理解するとともに、イリノテカン以外の抗悪性腫瘍剤では本薬との薬物動態学的相互作用について明確ではないことに留意すべきと考える。

なお、欧州規制当局からの要求に基づき実施された、本薬とイリノテカンの薬物動態学的相互作用に関する特別調査の結果を示すよう照会中である。

4) 本薬曝露と有効性及び安全性との関係

機構は、本薬の曝露量(C_{max}、AUC)と有効性及び安全性(有害事象)との関係についてそれぞれ説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

申請用法・用量が投与された結腸・直腸癌患者（EMR62202-007、IMCL CP02-0141、IMCL CP02-9923 試験）を対象に、本薬曝露と有効性との関係について PPK 解析を用いて検討した結果、奏効例（PR）及び非奏効例（SD、PD）と本薬の曝露（最大 CL で代替）との関係は示されず、本薬曝露と腫瘍縮小効果に明らかな関係は認められなかった。また、安全性に関しては、本薬の主な有害事象である皮疹の発現の有無を共変量として PPK データセットに含めたが、最終モデルでは皮疹は統計学的に有意な共変数として確認されなかったため、PK との関係は認められなかった。

以上より、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連性は示されなかった。

機構は、承認申請された初回投与量 400mg/m²、2 回目以降の維持投与量 250mg/m² の投与スケジュールにおける本薬の曝露量の個体間変動の範囲内では、曝露量と有効性及び安全性との関係は現時点では明確ではないものと理解し、回答を了承した。

4.3 臨床的有效性及び安全性に関する資料

<提出された試験成績の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験（1 試験）、海外第Ⅱ相試験（5 試験）、海外第Ⅲ相試験（2 試験）の計 8 試験の成績が提出された。また、参考資料として、国内第Ⅰ相試験（1 試験）、海外パイロット試験（1 試験）、海外第Ⅰ相試験（8 試験）、海外Ⅰ/Ⅱ相試験（8 試験）、海外第Ⅲ相試験（3 試験）の成績が提出された（下表参照）。

結腸・直腸癌患者における単独投与

区分	試験名 (実施地域)	相	対象	用法・用量	症例数	主な評価 項目
評価	IMCL CP02-0141 (海外)	Ⅱ	CPT-11 の治療歴を有する EGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬：初回 400mg/m ² 、2 回 目以降 250 mg/m ² /週 投与期間：PD 又は耐受性の ない毒性が発現するまで	57 例	奏効割合
評価	IMCL CP02-0144 (海外)	Ⅱ	CPT-11、L-OHP 及びフッ化 ピリミジン系薬剤の治療歴 を有する EGFR 陽性の結 腸・直腸癌	本薬：初回 400mg/m ² 、2 回 目以降 250 mg/m ² /週 投与期間：PD 又は耐受性の ない毒性が発現するまで	346 例	奏効割合
評価	NCIC CTGCO.17/ CA225-025 (海外)	Ⅲ	フッ化ピリミジン系薬剤の 治療歴を有し、かつ CPT-11 及び L-OHP の治療歴を有 する、又は適応とならない EGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬：初回 400mg/m ² 、2 回 目以降 250mg/m ² /週 投与期間：PD 又は耐受性の ない毒性が発現するまで、 臨床的 PD が認められるま で、標的病変に標準的放射 線療法が必要となるまで	本薬群： 287 例 BSC 群： 285 例	全生存期 間
評価	EMR62202-026/C A225-024 (国内)	Ⅰ	EGFR 陽性の固形癌（結腸・ 直腸癌 29 例、肺癌 1 例）	初回 100～500mg/m ² 2 回目以降 100～250mg/m ²	30 例	安全性
参考	EMR62202-028 (海外)	Ⅰ	標準治療が不応となった EGFR 陽性の結腸・直腸癌	初回 250～400mg/m ² 2 回目以降 250～350mg/m ²	49 例	安全性

CPT-11：塩酸イリノテカン、L-OHP：オキサリプラチン

結腸・直腸癌患者における CPT-11 併用投与

区分	試験名 (実施地域)	相	対象	用法・用量	症例数	主な評価 項目
評価	EMR62202-049 /CA225-259 (国内)	Ⅱ	CPT-11 の治療歴を有し、か つ L-OHP とフッ化ピリミ ジン系薬剤の治療歴を有す る EGFR 陽性の結腸・直腸 癌	本薬：初回 400mg/m ² 、2 回 目以降 250 mg/m ² /週 CPT-11：2 週間毎に 150mg/m ² を 3 回投与後に 3 週間休薬又は 100mg/m ² /週 を 4 回投与後に 3 週間休薬 投与期間：PD 又は耐受性の ない毒性が発現するまで	39 例 (15 例は継 続投与試験 に移行)	奏効割合
評価	EMR62202-501 (海外)	Ⅱ	CPT-11 の治療歴を有する EGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬：初回 400mg/m ² 、2 回 目以降 250mg/m ² /週	1,147 例	12 週目 の無増悪

区分	試験名 (実施地域)	相	対象	用法・用量	症例数	主な評価項目
				CPT-11 : 3 週 間 毎 に 350mg/m ² 、2 週 間 毎 に 180 mg/m ² 、125mg/m ² /週を 4 週 間投与後に 3 週間休薬 投与期間:PD 又は耐容性の ない毒性が発現するまで		率
評価	IMCL CP02-9923 (海外)	II	CPT-11 の治療歴を有する EGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬: 初回 400mg/m ² 、2 回 目以降 250 mg/m ² /週 CPT-11 : 3 週 間 毎 に 350mg/m ² 又は 125 mg/m ² /週 を 4 週間投与後に 3 週間休 薬 投与期間:PD 又は耐容性の ない毒性が発現するまで	138 例	奏効割合
評価	EMR62202-007 (海外)	II	CPT-11 の治療歴を有する EGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬: 初回 400mg/m ² 、2 回 目以降 250 mg/m ² /週 CPT-11 : 3 週 間 毎 に 350mg/m ² 、2 週 間 毎 に 180 mg/m ² 、125mg/m ² /週を 4 週 間投与後に 3 週間休薬 投与期間:PD 又は耐容性の ない毒性が発現するまで	本薬/CPT-11 併用群 : 218 例 本 薬 単 独 群 : 111 例	奏効割合
評価	EMR62202-025/ CA225-006 (海外)	III	L-OHP とフッ化ピリミジン 系薬剤の治療歴を有する EGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬: 初回 400mg/m ² 、2 回 目以降 250 mg/m ² /週 CPT-11 : 3 週間間隔に 350 mg/m ² (70 歳以上又は ECOG PS2、過去に骨盤部又は腹部 に放射線照射を受けた被験 者は、3 週間間隔に 300 mg/m ²) 投与期間:PD 又は耐容性の ない毒性が発現するまで	本薬/CPT-11 併用群 : 648 例 CPT-11 単独 群 : 650 例	全生存期間

CPT-11 : 塩酸イリノテカン、L-OHP : オキサリプラチン

結腸・直腸癌患者における抗悪性腫瘍剤併用投与（実施地域はすべて海外）

区分	試験名	相	対象	用法・用量	症例数	主な評価項目
参考	IMCL CP02-0038	探索	IV 期の結腸・直腸癌	本薬: 初回 400mg/m ² 、2 回 目 以 降 250mg/m ² / 週 CPT-11 125mg/m ² LV 20mg/m ² 5-FU 500mg/m ²	30 例	IFL 併用時の安全 性
参考	EMR62202-009	I / II	EGFR 陽性の結腸・直腸 癌	本薬: 初回 400mg/m ² 、2 回 目 以 降 250mg/m ² /週 CPT-11 80mg/m ² 、LV 500mg/m ² 、5-FU 1500/2000mg/m ²	61 例	5-FU/LV/CPT-11 併用時の安全性
参考	EMR62202-018	II	EGFR 陽性の結腸・直腸 癌	本薬: 初回 400mg/m ² 、2 回 目 以 降 250mg/m ² / 週 FOLFOX4 療法	43 例	奏効割合
参考	EMR62202-021	I / II	EGFR 陽性の結腸・直腸 癌	本薬: 初回 400mg/m ² 、2 回 目 以 降 250mg/m ² / 週 FOLFOX4 療法	49 例	FOLFOX4 併用 時の安全性
参考	CA225-014	III	CPT-11 治療歴を有する EGFR 陽性の結腸・直腸 癌	FOLFOX4 療 法 ± 初 回 400mg/m ² 、2 回 目 以 降 250mg/m ² /週	102 例	全生存期間

CPT-11 : 塩酸イリノテカン、L-OHP : オキサリプラチン、5-FU : フルオロウラシル、LV : ホリナート、FOLFOX4 : 5-FU/LV
持続静注と L-OHP の併用

結腸・直腸癌以外の固形癌患者（実施地域はすべて海外）

区分	試験名	相	対象	用法・用量 (併用抗悪性腫瘍剤の記載 は省略)	症例数	主な評価項目
参考	CA225-004	I	進行癌	初回 50～500mg/m ² 22 日目で降 250mg/m ²	40 例	—
参考	CA225-005	I	進行癌	初回 50～500mg/m ² 22 日目で降 250mg/m ²	39 例	—
参考	EMR62202-012	I	EGFR 陽性の固形癌	初回 400mg/m ² 2 回目で降 250mg/m ²	14 例	—
参考	IMCL CP02-9401	I	EGFR 陽性の固形癌	5～100mg/m ²	13 例	—
参考	IMCL CP02-9605	I	EGFR 陽性の乳癌	50～400mg/m ²	12 例	—
参考	IMCL CP02-9608	I	EGFR 陽性の頭頸部扁平上皮癌	初回 100～500mg/m ² 2 回目で降 100～250mg/m ²	12 例	—
参考	IMCL CP02-9502	I b/II a	EGFR 陽性の固形癌	5～200mg/m ²	17 例	—
参考	IMCL CP02-9503	I b/II a	非小細胞肺癌又は頭頸部癌	5～400mg/m ²	22 例	—
参考	IMCL CP02-9504	I b/II a	前立腺癌	初回 20～400mg/m ² 2 回目で降 20～300mg/m ²	36 例	—
参考	IMCL CP02-9607	I b/II a	頭頸部扁平上皮癌	初回 100～500mg/m ² 2 回目で降 100～250mg/m ²	16 例	—
参考	IMCL CP02-9709	I b/II a	頭頸部扁平上皮癌	初回 200～400mg/m ² 2 回目で降 200～250mg/m ²	4 例	—
参考	EMR62202-008	I / II	頭頸部扁平上皮癌	初回 400mg/m ² 2 回目で降 250mg/m ²	52 例	—
参考	IMCL CP02-9710	II	腎細胞癌	初回 400～500mg/m ² 2 回目で降 250mg/m ²	54 例	—
参考	IMCL CP02-9813	II	頭頸部扁平上皮癌	初回 400mg/m ² 2 回目で降 250mg/m ²	21 例	—
参考	IMCL CP02-9814	II	膀胱癌	初回 400mg/m ² 2 回目で降 250mg/m ²	41 例	—
参考	IMCL CP02-9816/ CP02-9816C	II	頭頸部扁平上皮癌	初回 400mg/m ² 2 回目で降 250mg/m ²	139 例	—
参考	EMR62202-011	II	EGFR 陽性の非小細胞肺癌	初回 400mg/m ² 2 回目で降 250mg/m ²	85 例	—
参考	EMR62202-016	II	頭頸部扁平上皮癌	初回 400mg/m ² 2 回目で降 250mg/m ²	103 例	—
参考	EMR62202-001	II	頭頸部扁平上皮癌	初回 400mg/m ² 2 回目で降 250mg/m ²	96 例	—
参考	EMR62202-003	II	上咽頭癌	初回 400mg/m ² 2 回目で降 250mg/m ²	60 例	—
参考	IMCL CP02-9815/ EMR62202-006	III	頭頸部扁平上皮癌	初回 400mg/m ² 2 回目で降 250mg/m ²	本薬/放射線併 用群 208 例 放射線群 212 例	—
参考	ECOG E5397	III	頭頸部癌	1 コース目 200mg/m ² 2 コース目で降 125mg/m ²	116 例	—

提出された各臨床試験成績の概略を以下に示す。なお、結腸・直腸癌患者を対象とした各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象、及び結腸・直腸癌以外の癌腫患者を対象とした海外臨床試験成績は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は「4.1 生物薬剤学及び関連する分析法に関する資料」又は「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

1) 海外第Ⅱ相試験(試験番号 IMCL CP02-0141 試験、公表論文 J Clin Oncol 2004; 22: 1201-8、実施期間 2001 年 4 月～2002 年 10 月、評価資料)

塩酸イリノテカン (CPT-11) 投与後に PD となった転移性結腸・直腸癌を対象 (目標症例数 40 例) に、本薬単独投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対

照試験が海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注とされ、過敏症予防のため塩酸ジフェンヒドラミン 50mg を静注した後、すべての被験者に対し、テスト用量として本薬 20mg （初回投与量の一部）が点滴静注された。

本試験では、140 例で EGFR のスクリーニング検査が実施され、EGFR 陽性は 105 例であった。EGFR 陽性例のうち 61 例が組み入れられ、未投与の 4 例を除く 57 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効割合は 14.3%（95%信頼区間：[4.0%, 32.7%]）であった。

安全性について、生存調査の期限（20 年 月 日）までに 46 例（80.7%）が死亡した。本薬の初回投与後 60 日以内の死亡及び最終投与後 30 日以内の死亡は各 7 例（12%）であった。最終投与後 30 日以内に死亡した 7 例の死因の内訳は、病勢進行 5 例、原疾患由来の合併症 1 例及び合併症 1 例であり、本薬投与に関連する死亡は報告されていない。

2) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 IMCL CP02-0144 試験、公表論文 J Clin Oncol 2006; 24: 4914-21、実施期間 20 年 月～継続中<20 年 月時点>、評価資料）

転移巣に対する化学療法（2 レジメン以上、CPT-11、オキサリプラチン（L-OHP）及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む）に PD 又は不耐容、又は術後補助化学療法終了後 6 ヶ月以内に再発した後、転移巣に対する化学療法（1 レジメン以上、CPT-11、L-OHP 及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む）に PD 又は不耐容となった、EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 250 例）に、本薬単独投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 40 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注とされ、過敏症予防のため塩酸ジフェンヒドラミン 50mg を静注した後、すべての被験者に対し、テスト用量として本薬 20mg （初回投与量の一部）が点滴静注された。

本試験では、516 例で EGFR のスクリーニング検査が実施され、EGFR 陽性は 480 例であった。EGFR 陽性例のうち 350 例が組み入れられ、このうち治験薬が投与された 346 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効割合は 11.6%（95%信頼区間：[8.4%, 15.4%]）であった。

安全性について、本薬の最終投与から 30 日以内に 79 例（23%）の死亡が認められた。死因の内訳は、病勢進行 64 例、有害事象 13 例（無呼吸 4 例、敗血症 2 例、肝不全 2 例、肺水腫・肺障害 1 例、敗血症・低血圧・無呼吸・肺炎 1 例、心停止 1 例、腸管穿孔 1 例、急性脳症候群 1 例）及び不明 2 例であった。有害事象で死亡した 13 例のうち、本薬との因果関係が否定できないものは肺水腫・肺障害 1 例であった。

3) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 NCIC CTG CO.17/CA225-025、公表論文 N Engl J Med 2007; 357: 2040-2048、実施期間：2003 年 月～20 年 月、評価資料）

フッ化ピリミジン系薬剤の治療歴を有し、CPT-11 を含む治療及び L-OHP を含む治療が無効又は適応とならない EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 500 例）に、BSC 単独と BSC に本薬を上乗せする本薬群との有効性及び安全性を検討することを目的としたランダム化非盲検比較試験が海外 58 施設で実施された。

本薬は週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注とされた。なお、過敏症予防のため本薬投与前には塩酸ジフェンヒドラミン 50mg が投与された。

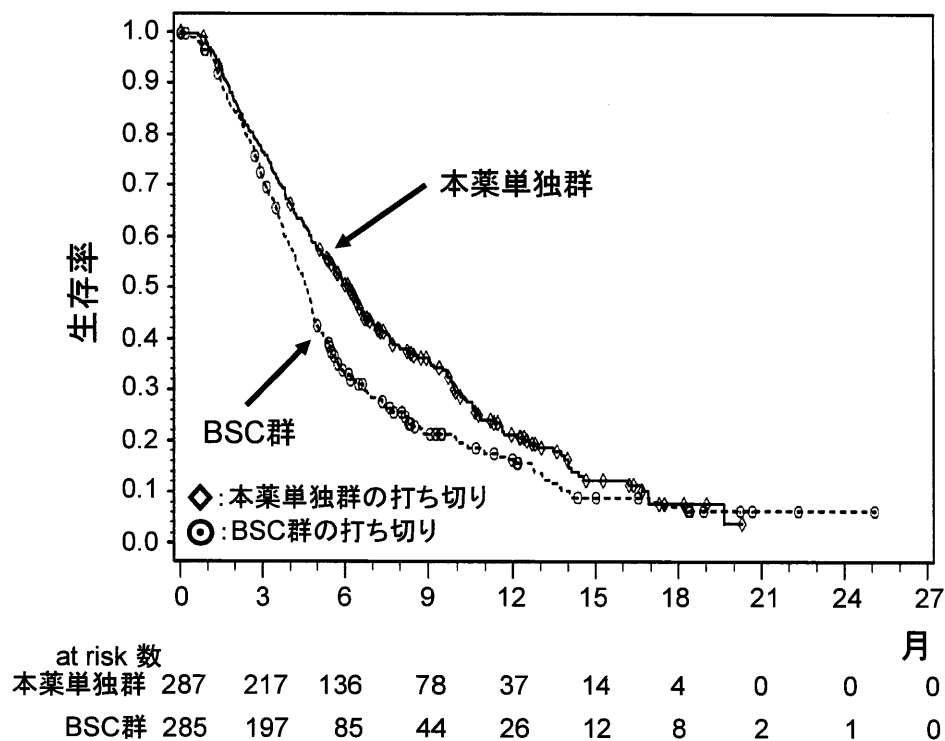
本試験では、1,241 例で EGFR のスクリーニング検査が実施され、EGFR 陽性は 981 例であった。EGFR 陽性例のうちランダム化された 572 例（本薬群 287 例、BSC 群 285 例）が有効性解析対象とされた。本薬群 288 例（本薬が投与された BSC 群 1 例を含む）、BSC 群 274 例（BSC 未施行 6 例及び本薬が投与された BSC 群 5 例を除く）計 562 例が安全性解析対象

集団とされた。

有効性について、主要評価項目の全生存期間（Overall Survival: OS）の中央値は BSC 群 4.6 カ月、本薬群 6.1 カ月であり、有意差が認められた（ $p=0.0046$ 、ECOG Performance Status を層とした層別 log-rank 検定）。

OS に関する解析結果

	BSC 群 285 例	本薬群 287 例
死亡数 (%)	234 例 (82.1%)	222 例 (77.4%)
生存期間中央値	4.6 カ月	6.1 カ月
P 値	0.0046	
ハザード比	0.766 (95%信頼区間: [0.637, 0.921])	



OS の Kaplan-Meier 図

副次評価項目の無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）の中央値は本薬群及び BSC 群で各々 1.9 カ月及び 1.8 カ月であり、ハザード比は 0.68 であった（ $p<0.0001$ 、ECOG Performance Status を層とした層別 log-rank 検定）。奏効割合は本薬群 6.6%、BSC 群 0%、奏効期間は本薬群で 5.52 カ月であった。

治験期間中の死亡は、本薬群 224/288 例（77.8%）、及び BSC 群 227/274 例（82.8%）に認められた。死因は、本薬群では腫瘍関連死 219 例、その他 5 例、BSC 群では腫瘍関連死 225 例、その他 2 例であった。本薬最終投与後 30 日以内の死亡は、本薬群では 59/288 例（20.5%）であった。死因の内訳は、結腸・直腸癌 58 例、その他（血栓症・塞栓症・呼吸困難）1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

4) 国内第 I 相試験（試験番号 EMR62202-026/CA225-024、41st, ASCO Annual Meeting 2005, Abstr 3209、実施期間 2008 年 12 月～2010 年 12 月、評価資料）

EGFR 陽性の進行性固形癌患者を対象（目標症例数各群 6 例、計 30 例）に、本薬単独投与の安全性及び忍容性を検討する目的の非盲検非対照試験が国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を 100mg/m² (投与量レベル 1)、250mg/m² (投与量レベル 2)、400mg/m² (投与量レベル 3)、又は 500mg/m² (投与量レベル 4) 単回点滴静注後、第 2 週目は休薬し、第 3 週以後は 250mg/m² (初回 100mg/m² 投与群は 2 回目以降も 100mg/m²) を週 1 回点滴静注され、投与量レベル 5 として初回 400mg/m²、2 週目以後は 250mg/m² を週 1 回点滴静注することとされた。

本薬の最終投与後 30 日以内の死亡は投与量レベル 3 の 1 例 (3.3%) に認められた。当該症例の死因は、進行性の肺転移による呼吸不全によるもので、本薬との因果関係は否定された。また、本薬最終投与後 30 日以降の死亡は 6 例 (投与量レベル 1、2、4、5：各 1 例、投与量レベル 3：2 例) で、いずれも病勢進行によるものとされた。

重篤な有害事象は 3 例 (10.0%) 5 件 (Grade 1 の切迫排便、Grade 1 の尿意切迫及び Grade 4 の尿管閉塞の 1 例 (投与量レベル 4)、Grade 3 の肺炎 1 例 (投与量レベル 4)、Grade 4 の呼吸不全 1 例 (投与量レベル 3)) が報告され、いずれも本薬との因果関係は否定された。

DLT評価期間中にDLTの報告はなく、最高用量の投与量レベル5でもMTDに達しなかった。

5) 海外第 I 相試験 (試験番号 EMR62202-028、公表論文 41st ASCO Annual Meeting, 2005 Abst 3632、実施期間 20 年 月～20 年 月、参考資料)

標準治療が不応となった EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象 (目標症例数 50 例) に、本薬のレジメンの違いが皮膚の EGFR とそのシグナル伝達に及ぼす影響を検討する目的の非盲検非対照試験が海外 7 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回 (A 群 初回投与量 400mg/m²、2 回目以降の維持投与量 250mg/m²、B 群 初回投与量 250mg/m²、維持投与量 250mg/m²、C 群 初回投与量 350mg/m²、維持投与量 350mg/m²) 点滴静注とされた。なお、過敏症予防のため本薬投与前には塩酸ジフェンヒドラミン 50mg 又は同効薬剤が投与された。

本薬が 1 回以上投与された 49 例 (A 群 14 例、B 群 18 例、C 群 17 例) のうち、clinical cut off 日 (20 年 月 日) までの死亡例は 39 例 (A 群 13 例、B 群 14 例、C 群 12 例) であった。死因は病勢進行 37 例及び原疾患に関連した合併症 2 例 (敗血症及び急性呼吸窮迫症候群) であり、本薬との因果関係は否定された。

6) 国内第 II 相試験 (試験番号 EMR62202-049/CA225-259、公表論文なし、実施期間 20 年 月～20 年 月、評価資料)

CPT-11 の治療で PD となり、かつフツ化ピリミジン系薬剤と L-OHP の治療歴を有する EGFR 陽性の進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象 (目標症例数 38 例) に、本薬と CPT-11 併用投与の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回 (初回投与量 400mg/m²、2 回目以降の維持投与量 250mg/m²) 点滴静注とされた。また、CPT-11 の用法・用量は毎週投与法 (1 回 100mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注し、その後 3 週間休薬を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。) 又は 2 週間間隔投与法 (1 回 150mg/m² を 2 週間間隔で 3 回点滴静注し、その後 3 週間休薬を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。) とされた。過敏症予防のため、すべての被験者に対して本薬投与 30～60 分前に H1 受容体拮抗薬 (塩酸ジフェンヒドラミン経口剤 50mg 等) を投与することとされた。

本試験では EGFR 検査用の検体が提出された 46 例のうち、EGFR 陽性は 44 例 (95.7%) であった。このうち選択基準に合致した 39 例が登録され、本薬が投与された。なお、本試験終了後に 15 例 (38.5%) が継続投与試験に移行した。

有効性について、39 例の腫瘍縮小効果 (判定委員会評価による RECIST に基づく最良総合効果) は CR 0 例、PR 12 例、SD 13 例、PD 14 例、NE 0 例であり、主要評価項目の奏効割合 (CR 及び PR) は 30.8% (95%信頼区間：[17.0%, 47.6%]) であった。

安全性について、本試験において、本薬初回投与後 60 日以内又は本薬最終投与後 30 日以

内の死亡例は認められなかった。

7) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 EMR62202-501、公表論文 14th European Cancer Conference, 2007 Abst 3025 他、実施期間 20 年 月～20 年 月＜生存期間の cut off 日：20 年 月＞、評価資料）

直前の CPT-11 を含む治療で PD となった EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 1,000 例）に、本薬と CPT-11 併用時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 197 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注とされた。CPT-11 は毎週投与法（1 回 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 、1 週間間隔で 4 回点滴静注し、その後 2 週間休薬を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。）、2 週間間隔投与法（1 回 $180\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 週間間隔で 3 回点滴静注を 1 サイクルとし、投与を繰り返す）又は 3 週間間隔投与法（1 回 $350\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 週間間隔で 2 回点滴静注を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。）とされた。なお、CPT-11 は PD となった前治療と同じ用法・用量とされた。

本試験では、1,690 例で EGFR のスクリーニング検査が実施され、EGFR 陽性は 1,471 例であった。EGFR 陽性例のうち 1,166 例が組み入れられ、本薬が投与された 1,147 例（CPT-11 毎週併用群 93 例、2 週間間隔併用群 670 例、3 週間間隔併用例 356 例、その他の併用群 28 例）が ITT 集団とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である本薬投与開始 12 週後における無増悪率は 61%（95% 信頼区間：[58%, 64%]）であった。CPT-11 の用法・用量別の無増悪率の内訳は、毎週投与法 61%、2 週間間隔投与法 61%、3 週間間隔投与法 61%、その他の投与法 47%であった。

本試験において、clinical cut off 日（20 年 月 日）までの死亡は 833/1,147 例（72.6%）に認められ、このうち本薬又は CPT-11 の最終投与後 30 日以内の死亡は 151/1,147 例（13.2%）であった。151 例の死因の内訳は、病勢進行 36 例、症状の悪化 75 例、原疾患由来の合併症 16 例、合併症 15 例であった。死亡のうち本薬と関連のある事象は肺塞栓症 1 例、CPT-11 と関連ある事象は腎不全・脱水、下痢、有熱性骨髄無形成・敗血症性ショック、好中球減少性敗血症・脱水・全身健康状態低下各 1 例、及び不明 4 例であった。

8) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 IMCL CP02-9923、公表論文なし、実施期間 1999 年 10 月～2002 年 2 月、評価資料）

CPT-11 投与により SD 又は PD の転移性結腸・直腸癌患者を対象（独立評価委員会(IRC)により PD と判定された患者を IRC PD 群と定義、目標症例数：IRC PD 群 55 例、non-IRC PD 群 55 例）に、本薬と CPT-11 併用時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 27 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注とされた。また、CPT-11 の用法・用量は毎週投与法（1 回 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 、1 週間間隔で 4 回点滴静注し、その後 2 週間休薬を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。）、又は 3 週間間隔投与法（1 回 $350\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 週間間隔で 2 回点滴静注を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。）とされた。なお、CPT-11 は、PD となった前治療と同じ用法・用量とされ、過敏症予防のため塩酸ジフェンヒドラミン 50mg を静注した後、すべての被験者に対し、テスト用量として本薬 20mg（初回投与量の一部）を点滴静注された。

本試験では、401 例で EGFR のスクリーニング検査が実施され、EGFR 陽性は 292 例であった。EGFR 陽性例のうち 139 例が組み入れられ、未投与の 1 例を除く 138 例（IRC PD 群 83 例、non-IRC PD 群 55 例）が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効割合（95%信頼区間）は IRC PD 群 13.3%（95% 信頼区間：[6.8%, 22.5%]）であった。このうち non-IRC PD 群 55 例の奏効割合は 18.2%（95% 信頼区間：[8.0%, 28.4%]）であった。

本試験において、生存調査のカットオフ日（20 年 月 日）までに、138 例中 126 例

が死亡し、このうち本薬の初回投与後 60 日以内の死亡は 12 例、最終投与後 30 日以内（フォローアップ時（20 年 月 日）まで）の死亡は 19 例であった。最終投与後 30 日以内に死亡した 19 例の死因の内訳は、病勢進行 16 例、原疾患由来の合併症 2 例及び合併症 1 例であり、本薬投与に関連した死亡は認められなかった。

9) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 EMR62202-007、公表論文 N Engl J Med 2004; 351: 337-45、実施期間 2001 年 7 月～2002 年 11 月＜生存期間 cut off 日 2003 年 1 月＞、評価資料）

CPT-11 を含む治療に不応となった EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数：単独群 100 例、併用群 200 例）に、本薬単独と本薬及び CPT-11 の併用投与の奏効割合を検討することを目的としたランダム化非盲検試験が海外 56 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回（初回投与量 400mg/m²、2 回目以降の維持投与量 250mg/m²）点滴静注とされた。また、CPT-11 の用法・用量は毎週投与法（1 回 125mg/m²、1 週間間隔で 4 回点滴静注し、その後 2 週間休薬を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。）、2 週間間隔投与法（1 回 180mg/m²、2 週間間隔で 3 回点滴静注を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。）又は 3 週間間隔投与法（1 回 350mg/m²、3 週間間隔で 2 回点滴静注を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。）とされた。過敏症予防のため、すべての症例に対し、本薬投与前にテスト用量として本薬 20mg（初回投与量の一部）が投与された。

本試験では、577 例で EGFR のスクリーニング検査が実施され、EGFR 陽性は 474 例であった。EGFR 陽性例のうちランダム化された 329 例（本薬単独群 111 例、本薬/CPT-11 併用群 218 例）が ITT 集団とされ、有効性解析対象とされた。ITT 集団のうち未投与例（併用群）2 例を除いた 327 例（本薬単独群 115 例（本薬/CPT-11 併用群に割り付けられたが、有害事象（重度の過敏症）のため本薬のみ投与された 4 例が本薬単独群に加えられた。）、本薬/CPT-11 併用群 212 例）が安全性解析対象とされた。

なお、本薬単独群で PD となった場合、本試験の第二部では任意で CPT-11 との併用が可能とされ、単独群 111 例中 PD となった 91 例のうち 54 例が第二部に移行し、CPT-11 との併用投与が行われた。

有効性の主要評価項目である IRC による奏効割合は、本薬単独群及び本薬/CPT-11 併用群において各々 10.8%（95%信頼区間：[5.7%, 18.1%]）及び 22.9%（95%信頼区間：[17.5%, 29.1%]）であった。また、各群の奏効割合の差は 12.1%（95%信頼区間：[4.1%, 20.2%]）であった（p=0.0074；Fisher の直接確率検定、p=0.0069；割付け時の層別因子である Karnofsky Performance Status 及び前治療で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定）

IRC 評価による奏効割合

	症例数	最良総合効果 (n (%))					奏効割合 (%) [95%信頼区間]
		CR	PR	SD	PD	NE	
併用群	218	0	50 (22.9)	71 (32.6)	68 (31.2)	29 (13.3)	22.9[17.5, 29.1]
単独群	111	0	12 (10.8)	24 (21.6)	59 (53.2)	16 (14.4)	10.8[5.7, 18.1]

安全性解析対象 327 例（本薬単独群 115 例、本薬/CPT-11 併用群 212 例）において、生存調査のデータカットオフ日（2003 年 1 月 31 日）までの死亡は 214 例（本薬単独群 77 例、本薬/CPT-11 併用群 137 例）であった。死因の内訳は本薬/CPT-11 併用群では病勢進行 121 例、原疾患由来の合併症 9 例、合併症 2 例、CPT-11 関連（下痢・脱水・腎不全）1 例、及び不明 4 例、本薬単独群では病勢進行 70 例、原疾患由来の合併症 4 例、及び合併症 3 例であった。上記の死因のうち本薬との因果関係が否定できないものは、本薬/CPT-11 併用群及び本薬単独群ともに認められなかった。なお、治験薬の初回投与後 60 日以内の死亡は、本薬単独群 11 例、本薬/CPT-11 併用群 19 例、最終投与後 30 日以内の死亡は本薬単独群 20 例、本薬/CPT-11 併用群 29 例であった。

10) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 EMR62202-025/CA225-006、公表論文 14th European Cancer

Conference, 2007 他、実施期間 2003 年 5 月～20 年 月<cut off 日：20 年 月>、評価資料)

CPT-11 の治療歴がなく、フッ化ピリミジン系薬剤及び L-OHP による一次治療が無効となった EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象 (目標症例数 1,300 例) に、本薬及び CPT-11 併用投与と CPT-11 単独投与の有効性及び安全性を検討することを目的としたランダム化非盲検比較試験が海外 221 施設で実施された。

本試験では 2 回の中間解析が実施された。1 回目の中間解析は安全性を評価することを目的に 400 例が組み入れられた時点で実施された。2 回目の中間解析は有効性と安全性を評価することを目的に 800 例が組み入れられ、そのフォローアップが少なくとも 6 週間経過した時点で実施された。有意水準の調整には O'Brien-Fleming のアルファ消費関数が用いられ、2 回目の中間解析及び最終解析時の有意水準 (両側) はそれぞれ 0.000852、0.0497 とされた。

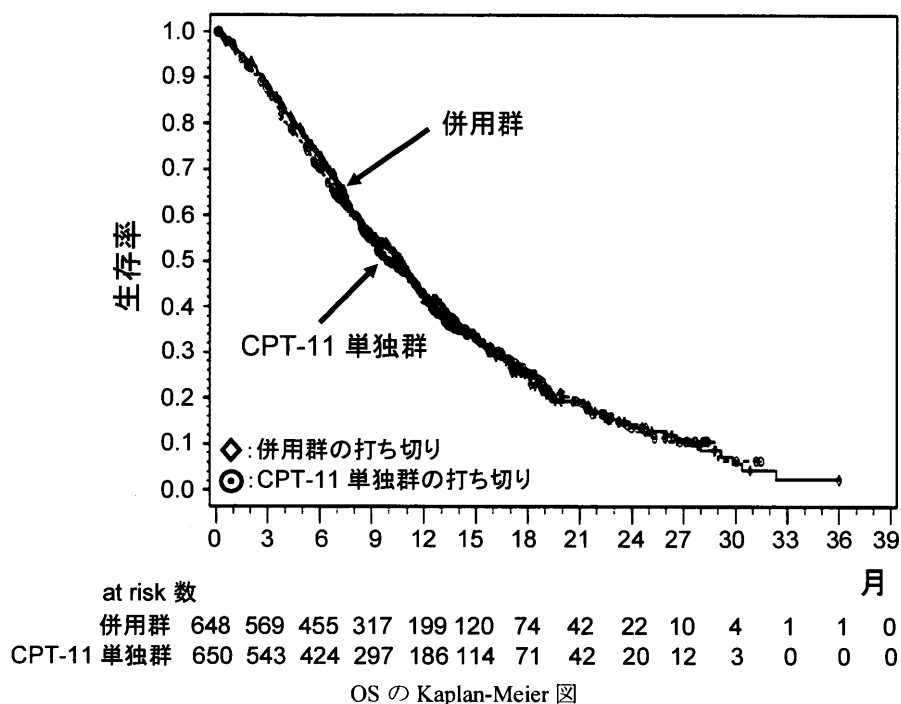
用法・用量は、本薬を週 1 回 (初回投与量 400mg/m²、2 回目以降の維持投与量 250mg/m²) 点滴静注とされた。また、CPT-11 の用法・用量は 3 週間間隔投与法 (1 回 350mg/m²、3 週間間隔で 2 回点滴静注を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。) で、本薬投与 60 分後に投与された。なお、過敏症予防のため本薬投与前には塩酸ジフェンヒドラミン 50mg 又は同効薬剤が投与された。また、CPT-11 は 70 歳以上若しくは ECOG PS が 2 又は過去に骨盤部又は腹部の放射線療法を受けた被験者は 300mg/m² が投与された。

本試験では、1,587 例で EGFR のスクリーニング検査が実施され、EGFR 陽性は 1,410 例であった。EGFR 陽性例のうちランダム化された 1,298 例 (CPT-11 単独群 650 例、本薬/CPT-11 併用群 648 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、本薬又は CPT-11 が投与された 1,267 例 (CPT-11 単独群 629 例、本薬/CPT-11 併用群 638 例、) が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目の OS の中央値は CPT-11 単独群 9.99 カ月、本薬/CPT-11 併用群 10.71 カ月であり、有意差は認められなかった (p=0.975、ECOG Performance Status を層とした層別 log-rank 検定)。

OS に関する最終解析の結果

	CPT-11 単独群 650 例	本薬/CPT-11 併用群 648 例
死亡数 (%)	429 例 (66.0%)	445 例 (68.8%)
MST	9.99 カ月	10.71 カ月
両側有意水準	0.0497	
P 値	0.7115	
ハザード比	0.975 (95.03%信頼区間 : [0.854, 1.114])	



副次評価項目の PFS の中央値は、CPT-11 単独群 2.56 カ月及び、本薬/CPT-11 併用群 3.98 カ月であり、ハザード比は 0.692 であった。(p<0.0001、ECOG Performance Status を層とした層別 log-rank 検定)。奏効割合は CPT-11 単独群 4.2%、本薬/CPT-11 併用群 16.4%、奏効期間は CPT-11 単独群 5.49 カ月、本薬/CPT-11 併用群 5.72 カ月であった。

安全性について、本薬又は CPT-11 の最終投与後 30 日以内の死亡は、本薬/CPT-11 併用群 57 例、CPT-11 単独群 40 例であった。死因の内訳は、本薬/CPT-11 併用群では腫瘍関連死 37 例 (5.8%)、本薬/CPT-11 の毒性 5 例[消化器毒性、本薬/CPT-11 等に関連のある毒性 (死因となった毒性は特定されていない)、下痢・心不全・腎不全、血液量減少性ショック、下痢・腎不全]、その他 11 例(急性骨盤腹膜炎からの敗血症による多臓器不全、敗血症性ショック、肺塞栓症、手術・外因性の肝性昏睡、心代償不全、死因不明、消化管閉塞、肺炎、ニューモシスティス感染、敗血症・嚥下性肺炎・脳血管発作・転移性結腸直腸癌、肺塞栓症)及び不明 4 例であった。CPT-11 単独群では、腫瘍関連死 29 例、CPT-11 の毒性 2 例 (白血球減少症・敗血症性腎不全、発熱性好中球減少症)、その他 7 例 (大腿骨骨折及び低血圧のための入院先で死亡、敗血症、穿孔性腹膜炎、臨床症状の悪化、偽性腸閉塞・結腸癌、病勢進行・好中球減少性敗血症、病勢進行) 及び不明 2 例であった。上記のうち、本薬又は CPT-11 の毒性と判断された症例以外に、本薬/CPT-11 併用及び CPT-11 単独と因果関係を否定できないものは、各々 2 例 (ニューモシスティス感染、不明 [突然死]) 及び 6 例であった。

11) 海外探索試験 (試験番号 IMCL CP02-0038、公表論文なし、実施期間 20 年 月～20 年 月、参考資料)

臨床病期 IV 期の結腸・直腸癌患者を対象 (目標症例数 20 例) に、本薬と IFL 療法との併用時の安全性を検討する目的の非盲検非対照試験が海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回 (初回投与量 400mg/m²、2 回目以降の維持投与量 250mg/m²) 点滴静注とされ、IFL 療法 (CPT-11 125mg/m² 点滴静注、LV 20mg/m² 急速静注、5-FU 500mg/m² 急速静注) は週 1 回 4 週間投与後、2 週間休薬された。なお、過敏症予防のためすべての被験者に対し、塩酸ジフェンヒドラミン 50mg が静注された後、テスト用量として本薬 20mg (初回投与量の一部) が点滴静注された。

本試験には 30 例が組み入れられ、全例に本薬が投与された。本薬最終投与後 30 日以内の死亡は 1 例認められた。当該症例は 68 歳の男性で、151 日後（本薬最終投与 8 日後）に敗血症のため死亡した。敗血症と本薬との因果関係は否定された。

本試験は、承認申請時には 20 年 月 カットオフデータが提出されていたが、20 年 月 日時点で試験継続中であった 2 例についての追跡調査の結果が提出された。

1 例は 2 サイクル目で PR と評価され、3 サイクル時点で評価が確定した。本被験者は 19 サイクル目で大動脈後結節（retrocaval node）が新規に認められ、病勢進行のために中止されるまで 28 カ月間試験が継続された。もう 1 例は 1 サイクル目で PR と評価され、2 サイクル時点で評価が確定した。本症例は 19 サイクル後にその他の理由（Pathologic confirmation of no evidence of disease）により治療を中止するまで 30 カ月試験が継続された。

12) 海外第 I / II 相試験（試験番号 EMR62202-009、公表論文 Ann Oncol 2005; 17: 450-6、実施期間 20 年 月～20 年 月＜生存調査のカットオフ日：20 年 月＞、参考資料）

EGFR 陽性の進行性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数第 I 期 6～12 例、第 II 期 34 例）に、本薬と 5-FU/LV 及び CPT-11 との併用における有効性、安全性、及び忍容性を検討する目的の非盲検試験が海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、7 週間を 1 サイクルとされ、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注、5-FU は第 I 期では $1,500\text{mg}/\text{m}^2$ 又は $2,000\text{mg}/\text{m}^2$ 、第 II 期では $1,500\text{mg}/\text{m}^2$ を 24 時間持続点滴静注、CPT-11 は $80\text{mg}/\text{m}^2$ 、LV は $500\text{mg}/\text{m}^2$ とされた。なお、過敏症反応が起きないことを確認するため、すべての症例に対し、本薬投与前にテスト用量として本薬 20mg（初回投与量の一部）が静注された。

本試験には、61 例が組み入れられ、全例が安全性解析対象とされた。

本薬の最終投与後 30 日以内の死亡は、病勢進行 1 例が認められ、本薬との関連性は否定された。

13) 海外第 II 相試験（試験番号 EMR62202-018、公表論文 J Clin Oncol 2007; 25: 5225-32、実施期間 20 年 月～20 年 月、参考資料）

EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 40 例）に本薬と FOLFOX 療法の併用における有効性及び安全性を検討する目的の非盲検非対照試験が海外 9 施設で実施された。

用法・用量は、2 週間を 1 サイクルとされ、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注、L-OHP は day1 に $85\text{mg}/\text{m}^2$ 、5-FU は day 1 及び 2 に $400\text{mg}/\text{m}^2$ 急速静注後 $600\text{mg}/\text{m}^2$ が 22 時間かけて持続静注され、LV は day 1 及び 2 に $200\text{mg}/\text{m}^2$ 投与された。

本薬が投与された 43 例のうち、データカットオフ日（20 年 月 日）までに 16 例が死亡した。死因は病勢進行 15 例、肺炎 1 例であり、肺炎と本薬との因果関係は否定された。

14) 海外第 I / II 相試験（試験番号 EMR62202-021、公表論文 8th World Congress on Gastrointestinal Cancer, 2006 Abst O-019 他、実施期間 20 年 月～20 年 月＜生存調査の cut off 日：20 年 月＞、参考資料）

EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数第 I 期 6～12 例、第 II 期 28 例）に、本薬と FUFOX 療法との併用における有効性及び安全性を検討する目的の非盲検非対照試験が海外 8 施設で実施された。

用法・用量は、5 週間を 1 サイクルとされ、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降は維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注された。FUFOX 療法は、5-FU（低用量 $1,500\text{mg}/\text{m}^2$ 又は高用量 $2,000\text{mg}/\text{m}^2$ ）、LV $500\text{mg}/\text{m}^2$ 、L-OHP $50\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、4 週間投与後、1 週間休薬とされた。

本試験では49例に本薬が投与され、3例が本薬の最終投与後30日以内に死亡した。死因は病勢進行2例、不明1例であった。本薬の初回投与後60日以内の死亡は、病勢進行1例のみ、データカットオフ日(2008年11月1日)までに19例が死亡し、死因は病勢進行17例、不明2例であった。

15) 海外第Ⅲ相試験(試験番号 CA225-014、公表論文 Abstract and presentation at ASCO GI 2008、実施期間 2003年3月～2008年11月、参考資料)

CPT-11を含む治療後にPDとなったEGFR陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象(目標症例数1,100例)に、FOLFOX4療法への本薬上乗せ効果を検討する目的のランダム化非盲検試験が海外46施設で実施された。

用法・用量は、2週間を1サイクルとされ、本薬を週1回(初回投与量400mg/m²、2回目以降の維持投与量250mg/m²)点滴静注された。L-OHPはday1に85mg/m²、5-FUはday1及び2に400mg/m²急速静注後600mg/m²が22時間かけて持続静注され、LVはday1及び2に200mg/m²投与された。なお、過敏症予防のためすべての被験者に対し、塩酸ジフェンヒドラミン50mg(又は同効薬剤)を静注後、本薬が点滴静注された。

本試験は、L-OHPが結腸・直腸癌の一次治療として米国で承認されたため、組入れの継続ができなくなったことを理由に102例で組入れ終了とされた。

本薬又はFOLFOX4療法が投与された100例のうち、本試験ではFOLFOX4療法群で3/51例(5.9%)、本薬併用群で4/49例(8.2%)が本薬又はFOLFOX4療法の最終投与後30日以内に死亡した。死因の内訳は本薬併用群では病勢進行2例、その他(急性呼吸窮迫症候群、腸管閉塞)2例、FOLFOX4群では病勢進行3例であった。このうち本薬併用と因果関係が否定できないものは、本薬併用群の腸管閉塞1例であった。治験薬投与例の死亡は、本薬併用群36例(73%)、FOLFOX4群33例(65%)で、死因は本薬併用群で病勢進行33例、急性呼吸窮迫症候群1例、腸閉塞1例、不明1例、FOLFOX4群で病勢進行32例、心障害1例であった。

また、参考資料として結腸・直腸癌以外の固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験(6試験)、海外第Ⅰb/Ⅱa相試験(5試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(1試験)、海外第Ⅱ相試験(8試験)、及び海外第Ⅲ相試験(2試験)が提出されたが、結腸・直腸癌患者と特段異なる本薬の安全性プロファイルは現時点において認められないものと判断した(4.4臨床試験で認められた有害事象等の項参照)。

<機構における審査の概略>

1) 審査方針について

今回、国内第Ⅱ相試験成績(EMR62202-049/CA225-259)と欧米で結腸・直腸癌の承認申請に用いた主な臨床試験成績に基づき、2007年1月31日に本薬の承認申請が行われた。

機構は、承認申請後に追加提出された、化学療法の前治療歴を有するEGFR陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした二つの海外第Ⅲ相試験(EMR62202-025/CA225-006及びNCIC CTG CO.17/CA225-025)、及び化学療法の治療歴のないEGFR陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、5-FU/LV持続静脈内投与にCPT-11が併用されるFOLFIRI療法に本薬を上乗せする本薬/FOLFIRI併用群とFOLFIRI群を比較した海外第Ⅲ相試験(EMR62202-013)は、本薬の結腸・直腸癌患者に対する有効性を評価する上で重要な位置付けの試験成績であると考えた。

しかしながら、申請者は、EMR62202-013試験の主要評価項目として設定されたPFSの成績を基に作成された総括報告書を提出するが、2008年第Ⅳ四半期に得られる予定のOSに関する成績が得られた後に未治療例に対する本薬の臨床的位置付けについて考察すべきであるとの理由から、今回の申請臨床データパッケージにEMR62202-013試験成績を含めないとしている。

機構は、現時点で臨床データパッケージに評価資料として提出されていないこと、及び当該試験成績からの本薬の有効性評価が未評価である旨の申請者の説明を踏まえ、EMR62202-013 試験結果の評価はできない状況である。しかしながら、本試験結果は、9th World Congress on Gastrointestinal Cancer Annual Meeting (Barcelona, Spain June 2007)、14th European Cancer Conference (Barcelona, Spain September 2007 Abstract No: 3001)、43rd ASCO Annual Meeting (Chicago, USA June 2007 Abstract No: 4000) 等で既に公表されていることも踏まえると、本薬の一次治療としての評価は、OS を含めた最終解析結果を踏まえた上で行なう必要はあるものの、主要評価項目である PFS の結果は確認されていることから、申請者が試験の信頼性等を確認した上で可及的速やかに評価資料として提出されるべきであると考ええる。

以上から、機構は、今般の審査においては、有効性については既治療例を対象とした二つの海外第Ⅲ相試験 (EMR62202-025/CA225-006 及び NCIC CTG CO.17/CA225-025) を中心に評価を行い、国内第Ⅱ相試験 (EMR62202-049/CA225-259 試験) は日本人における安全性と有効性を補完するものと位置付けて評価を行う方針とした。

なお、本薬の一次治療としての使用については、EMR62202-013 試験成績を用いて欧州では 20 年 月にドイツ Merck KGaA により承認申請が行われており、また、米国では 20 年第 四半期に予定される EMR62202-013 試験の副次評価項目である OS の成績を踏まえて ImClone Systems Inc により承認申請される予定であると申請者は説明している。

2) 結腸・直腸癌に対する有効性について

上記「1) 審査方針について」の項に記載したとおり、機構は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者での既治療例に対する本薬の有効性を示す重要な試験は二つの海外第Ⅲ相試験 (EMR62202-025/CA225-006 及び NCIC CTG CO.17/CA225-025) であると考え、有効性についてはこれらを中心に評価することとした。

機構は、提出された臨床試験成績について以下の検討を行った結果、NCIC CTG CO.17/CA225-025 試験より、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者の三次治療における本薬単独投与の有効性が示されていると判断した。

また、二次治療における本薬の有効性については、EMR62202-025/CA225-006 試験で CPT-11 単独群と本薬/CPT-11 併用群が比較検討された。その結果、本薬/CPT-11 併用群では副次評価項目の奏効割合及び PFS は CPT-11 単独群を上回る成績が得られたが、主要評価項目の OS は、本薬/CPT-11 併用群と CPT-11 単独群の群間で有意差が認められなかった。したがって、本薬を CPT-11 と併用した際の有効性は確認されていないと考えた。

さらに、結腸・直腸癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験や海外第Ⅲ相試験では、EGFR 陽性が確認された患者に本薬が投与されていることから、患者選択においては EGFR 検査結果を確認する必要があると考えること、並びに EGFR の検査方法及び EGFR 陰性例に対する本薬の作用発現機序について引き続き検討する必要があると考える。

以上の機構の見解については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(1) 前治療歴別の有効性について

①三次治療としての有効性について

フッ化ピリミジン系薬剤の治療歴を有し、CPT-11 を含む治療及び L-OHP を含む治療が無効又は適応とならない EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、本薬群と BSC 群の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (NCIC CTG CO.17/CA225-025 試験) では、BSC 群に対する本薬群の OS のハザード比は 0.766 (95%信頼区間: [0.637, 0.921]) であり、有意差が認められた ($p=0.0046$ 、層別 log-rank 検定)。以上の結果より、機構は、三次治療における本薬単独投与の有効性は示されていると判断した。

しかしながら、国内では本薬単独投与の検討は各種固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験の

みであり、日本人結腸・直腸癌患者における本薬単独投与の有効性は検討されていない。ただし、本薬と CPT-11 併用について検討された国内第Ⅱ相試験（EMR62202-049/CA225-259 試験）では、三次治療例であることから、日本人結腸・直腸癌患者における本薬の忍容性は CPT-11 併用時にも認められていると考える。また、化学療法が無効となった結腸・直腸癌患者に対する三次治療以後の治療法は確立されていない現状を考え、日本人における三次以後の本薬単独投与治療でも本薬の有効性は期待できると判断した。

②二次治療としての有効性について

・本薬単独投与の有効性

結腸・直腸癌患者における本薬単独投与の有効性及び安全性は、①CPT-11 の治療歴を有し、かつ L-OHP とフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法の治療歴を有する EGFR 陽性患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（EMR62202-007 試験）、②TNM 分類で転移巣を有する臨床病期Ⅳ期の患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（IMCL CP02-0141）、③CPT-11、L-OHP、フッ化ピリミジン系薬剤の治療歴を有する EGFR 陽性患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（IMCL CP02-0144 試験）で検討された。各試験の有効性の結果は、下表のとおりである。

二次治療又はそれ以降における本薬単独投与の臨床試験成績（有効性解析対象集団）（承認申請時）

試験番号	例数	奏効割合		PFS (月)		OS (月)	
		% (例数)	95%CI	中央値	95%CI	中央値	95%CI
EMR62202-007 (単独投与群)	111	10.8 (12)	5.7, 18.1	1.5	1.4, 2.0	6.9	5.6, 9.1
IMCL CP02-0141	57	8.8 (5)	2.9, 19.3	1.4	1.3, 2.8	6.4	4.1, 10.8
IMCL CP02-0144	346	11.6 (40)	8.4, 15.4	1.4	1.4, 2.1	6.6	5.6, 7.6

・FOLFOX4 併用投与の有効性

CPT-11 を含む治療後に PD となった EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX4 療法への本薬上乗せ効果を検討する目的のランダム化非盲検比較試験の海外第Ⅲ相試験（CA225-014 試験）が実施されたが、L-OHP が結腸・直腸癌の一次治療として米国で承認されたため、患者の組み入れが継続できなくなったことを理由に 102 例で組み入れは終了された。したがって、本薬の FOLFOX4 への上乗せ効果について検証的な成績は得られていない。

・CPT-11 との併用投与の有効性

結腸・直腸癌患者における本薬と CPT-11 との併用投与の有効性及び安全性は、①CPT-11 で PD となり、L-OHP とフッ化ピリミジン系薬剤の治療歴を有する EGFR 陽性患者を対象とした国内第Ⅱ相試験、②CPT-11 を含む治療に不応となった EGFR 陽性患者を対象とした海外 EMR62202-007 試験、③CPT-11 の治療歴を有する EGFR 陽性の進行性患者を対象とした（IMCL CP02-9923 試験）、④CPT-11 の治療歴を有する EGFR 陽性の転移性患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（EMR62202-501 試験）において各々検討された。各試験の有効性の結果は、下表のとおりである。

本薬/CPT-11 併用投与の臨床試験成績

試験番号	例数	奏効割合		PFS (月)		OS (月)	
		% (例数)	95%CI	中央値	95%CI	中央値	95%CI
国内							
EMR62202-049/CA225-259	39	30.8 (12)	17.0, 47.6	4.1	2.7, 5.1	-	-
海外							
EMR62202-007 (併用投与群)	218	22.9 (50)	17.5, 29.1	4.1	2.8, 4.3	8.6	7.6, 9.6
IMCL CP02-9923	138	15.2 (21)	9.7, 22.3	2.9	2.6, 4.1	8.4	7.2, 10.3
EMR62202-501	1,147	—		3.3	3.0, 3.9	9.2	8.6, 9.8